

STEFFI LAUBNER

Zusammenhang zwischen MRT-Befunden
und klinischen Symptomen bei Hunden mit
Hydrozephalus im Vergleich zu Hunden
mit Ventrikulomegalie



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2016

© 2016 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere, Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: PD Dr. med. vet. (habil.) M. Schmidt

**Zusammenhang zwischen MRT-Befunden und klinischen
Symptomen bei Hunden mit Hydrozephalus im Vergleich zu
Hunden mit Ventrikulomegalie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades
eines Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Steffi Laubner
Tierärztin aus Friedberg

Gießen 2016

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

1. Gutachter: PD Dr. Martin Schmidt
2. Gutachter: Prof. Dr. Christiane Herden

:

Tag der Disputation: 13.01.2016

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS **IV**

1. EINLEITUNG **1**

2. LITERATURÜBERSICHT **3**

2.1	ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	3
2.1.1	DAS VENTRIKELSYSTEM	3
2.1.2	DER PLEXUS CHOROIDEUS	4
2.2	PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	5
2.2.1	LIQUORPRODUKTION	5
2.2.2	LIQUORBEWEGUNG	7
2.2.3	LIQUORABSORPTION	7
2.3	DER HYDROZEPHALUS INTERNUS	9
2.3.1	DEFINITION UND EINTEILUNG	9
2.3.2	PATHOPHYSIOLOGIE	11
2.4	ERKRANKUNG BEIM MENSCHEN	13
2.4.1	KONGENITALER HYDROZEPHALUS	13
2.4.2	HYDROZEPHALUS DES ERWACHSENEN (NORMALDRUCK-HYDROZEPHALUS, NPH)	14
2.4.3	SEKUNDÄRER HYDROZEPHALUS	14
2.5	ERKRANKUNG BEIM HUND	15
2.5.1	KLINISCHE SYMPTOME	15
2.5.2	DIAGNOSTIK	17
2.6	THERAPIE	21
2.6.1	MEDIKAMENTELLE THERAPIE	21
2.6.2	CHIRURGISCHE THERAPIE	23

3. PUBLIKATIONEN **25**

3.1	PUBLIKATION 1	25
3.2	PUBLIKATION 2	54

4. DISKUSSION **81**

4.1	DIE PHYSIOLOGISCHE VENTRIKELGRÖÖE BEIM HUND	81
4.2	IST ES MÖGLICH DIE VENTRIKULOMEGALIE UND DEN HYDROCEPHALUS INTERNUS VONEINANDER ABZUGRENZEN?	81
4.3	IST EINE VENTRIKULOMEGALIE ALS PHYSIOLOGISCHER ZUSTAND EINZUORDNEN?	87
4.4	AUSBLICK	88

<u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>89</u>
<u>6. SUMMARY</u>	<u>90</u>
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>91</u>

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
AQP 1	Aquaporin 1
AVIM	asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on magnetic resonance imaging
AVP	Arginin-Vasopressin
ca.	circa
CA	Callosal Angle
CBF	Cerebraler Blutfluss
Cl ⁻	Chlorid
CLM	Chiari-like malformation
cm	Zentimeter
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
ECF	Extrazelluläre Flüssigkeit
et al.	et alli, und weitere
HCO ₃	Hydrogencarbonat, Bicarbonat
HE	Hämatoxylin-Eosin
H ₂ O	Wasser
ICP	Intrakranieller Druck
iNPH	idiopathischer Normaldruck-Hydrozephalus
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
m	Meter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
min.	Minute
Na ⁺	Natrium
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NPH	Normaldruck-Hydrozephalus
s	Sekunde
s.o.	siehe oben
V/B	Ventricle/Brain
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Trotz großer Unterschiede in der Kopfform verschiedener Hunderassen sind die Unterschiede in der Morphologie des Gehirns nur gering ausgeprägt (SEIFERLE, 1966; ROBERTS et al., 2010; OBUSSIER, 1995). Die topographische Anordnung der Oberflächenfaltung und die proportionale Differenzierung funktioneller Hirnanteile scheinen sich zwischen den Rassen kaum zu unterscheiden. Formunterschiede werden eher sekundär durch die Schädelform bedingt. Aufgrund des eingeschränkten Längenwachstums der Schädelbasis bei brachyzephalen Hunden zeigt das Gehirn eine geringere longitudinale Ausdehnung (ROBERTS et al., 2010; SCHMIDT et al., 2012) und erhält eine breite und stämmige Erscheinung mit nach ventral orientierten Bulbus olfactorii, ähnlich dem Gehirn eines Welpen (ROBERTS et al., 2010; SCHMIDT et al., 2011). Insgesamt wird von einer Verjugendlichung (Neotenie) einiger oder sogar aller Hunderassen gegenüber dem Habitus des Wolfes, oder ursprünglicher wolfartiger Rassen ausgegangen (LÜPS, 1973). Trotz der Gleichförmigkeit des morphologischen Aufbaus des Gehirns wird aber immer wieder ein vergrößertes Volumen der Seitenventrikel bei brachyzephalen Rassen beschrieben (DEXLER, 1923; JAMES und SHUT, 1978; FOLTZ und AINE, 1981; RYAN et al., 2014; VITE et al., 1997). Es ist allgemein akzeptiert, dass diese Erweiterung der Ventrikel nicht mit klinischen Symptomen assoziiert ist (BAGLEY et al., 2009; HECHT, 2011; LU et al., 2003; DRIVER et al., 2013). Versuche der Bestimmung einer physiologischen Ventrikelgröße waren nicht erfolgreich, vielmehr zeigten mehrere Studien unabhängig voneinander, dass die Größe der Ventrikel zwischen, aber auch innerhalb einer brachyzephalen Rasse bei Tieren mit vergleichbarem Körpergewicht erheblich variieren kann (DE HAAN et al., 1994; SPAULDING und SHARP, 1990; RYAN et al., 2014). Daher entwickelte sich die Hypothese, dass keine bestimmte Ventrikelgröße für eine Hunderasse existiere und eine Bandbreite physiologischer Volumina vorliege. Diese Theorie hat sich sowohl in den Lehrbüchern der Veterinäranatomie als auch denen der Bildgebenden Verfahren etabliert. Die Bezeichnung „Ventrikulomegalie“ wurde entwickelt, um diese anatomische Besonderheit, die als Nebenfund gewertet wird, von einem klinisch relevanten Hydrocephalus internus abzugrenzen. Als morphologische Auffälligkeit einiger Hunderassen stellt dies den Untersucher bei der Interpretation magnetresonanz-tomografischer Bilder vor eine große Herausforderung. Die Aufweitung der

Ventrikel im Rahmen eines Hydrocephalus internus ist bei brachyzephalen Hunderassen eine häufig diagnostizierte Erkrankung und kann lebensbedrohlich sein. Bei der Beurteilung von Magnet-Resonanz-Tomografie-(MRT) Bildern ergibt sich in diesem Zusammenhang allerdings die Schwierigkeit, dass aufgrund des Volumens der Ventrikel zwischen einer Ventrikulomegalie und einem Hydrocephalus internus in vielen Fällen nicht sicher unterschieden werden kann (ESTEVE-RATSCH et al., 2001; RIVERS und WALTER, 1992; VULLO et al., 1997; DE HAAN et al., 1994). Anhand der Größe der Ventrikel allein kann also nicht ausgemacht werden, ob die gezeigten Symptome auf eine Schädigung des Gehirns aufgrund eines erhöhten intraventrikulären Druckes zurückzuführen sind. Hier bietet sich viel Raum für Fehldiagnosen, da eine Ventrikulomegalie oft fälschlicherweise als Ursache der klinischen Symptomatik eingestuft wird, da sie die einzige strukturelle Veränderung ist, die vor allem in der Computer-Tomografie (CT), aber auch in der MRT sichtbar ist (HECHT, 2011; PLATT und GAROSI, 2012). Entzündliche Erkrankungen des Gehirns müssen nicht in jedem Fall strukturelle Befunde in der MRT hervorrufen (LAMB et al., 2005) und können als eigentliche Ursache für klinische Symptome fehlinterpretiert werden.

Im ersten Teil dieser Dissertation wird daher versucht, in Schnittbildern von Hunden mit klinisch relevantem Hydrocephalus internus Befunde zu identifizieren, die auf einen akut vorliegenden Überdruck hinweisen, welche bei einer Ventrikulomegalie gegebenenfalls nicht zu finden sind. Darüber hinaus ergibt sich die Frage, ob eine Ventrikulomegalie auch bei nicht vorhandenen Anzeichen eines intraventrikulären Hochdrucks als physiologische Erscheinung gewertet werden kann.

2. Literaturübersicht

2.1 Anatomische Grundlagen

2.1.1 Das Ventrikelsystem

Das Ventrikelsystem besteht aus vier Hohlräumen innerhalb des Gehirns (Abb. 1), die miteinander in Verbindung stehen und in den Zentralkanal (Canalis centralis) des Rückenmarkes übergehen. Sie entstehen aus dem Lumen des embryonalen Neuralrohrs und bilden den inneren Liquorraum des ZNS (STOFFEL, 2011). Die beiden Seitenventrikel, Ventriculi laterales, liegen in den Großhirnhemisphären (Telencephalon) und bilden den I. und II. Ventrikel. Ihre Gestalt erinnert an zwei Widderhörner (SALOMON et al., 2005). Man unterscheidet jeweils eine Pars centralis von den schmäler auslaufenden Hörnern, Cornu rostrale und Cornu temporale (SALOMON et al., 2005). Die Pars centralis beginnt caudal des jeweiligen Foramen interventriculare und erstreckt sich zwischen Thalamus und Corpus callosum. Die Wand der Hemisphären wird medial lediglich vom Septum pellucidum gebildet (STOFFEL, 2011). Während das Cornu rostrale bis in den Bulbus olfactorius zieht, erstreckt sich das Cornu temporale bogenförmig nach rostroventral bis in den Lobus piriformis (NICKEL et al., 2004). Die beiden Seitenventrikel sind jeweils über ein Foramen interventriculare (Foramen Monroi) mit dem median gelegenen III. Ventrikel, Ventriculus tertius, verbunden. Der III. Ventrikel liegt im Diencephalon und stellt einen ringförmigen Spalt um die Adhesio interthalamica, eine Verwachsung zwischen linkem und rechtem Thalamus, dar (NICKEL et al., 2004). Er besitzt mehrere Ausbuchtungen, über die er mit unterschiedlichen Hirnarealen kommuniziert (Recessus opticus, Recessus inframmillaris, Recessus infundibuli, Recessus suprapinealis, Recessus pinealis, Recessus infrapinealis) (NICKEL et al., 2004).

Nach kaudal verengt sich der III. Ventrikel und geht in den Aqueductus mesencephali über, der kanalförmig zwischen Tectum und Tegmentum mesencephali verläuft. Er stellt den engsten Abschnitt im Ventrikelsystem dar und bildet eine Verbindung zum IV. Ventrikel, Ventriculus quartus (SALOMON et al., 2005). Dieser liegt im Rhombencephalon. Er besitzt zwei seitliche Ausstülpungen, die Recessus laterales ventriculi quarti, an deren Enden er über die Aperturae laterales ventriculi quarti mit dem Subarachnoidalraum in Kontakt steht. Nach caudal setzt sich der IV. Ventrikel in den Zentralkanal des Rückenmarks fort (SALOMON et al., 2005).

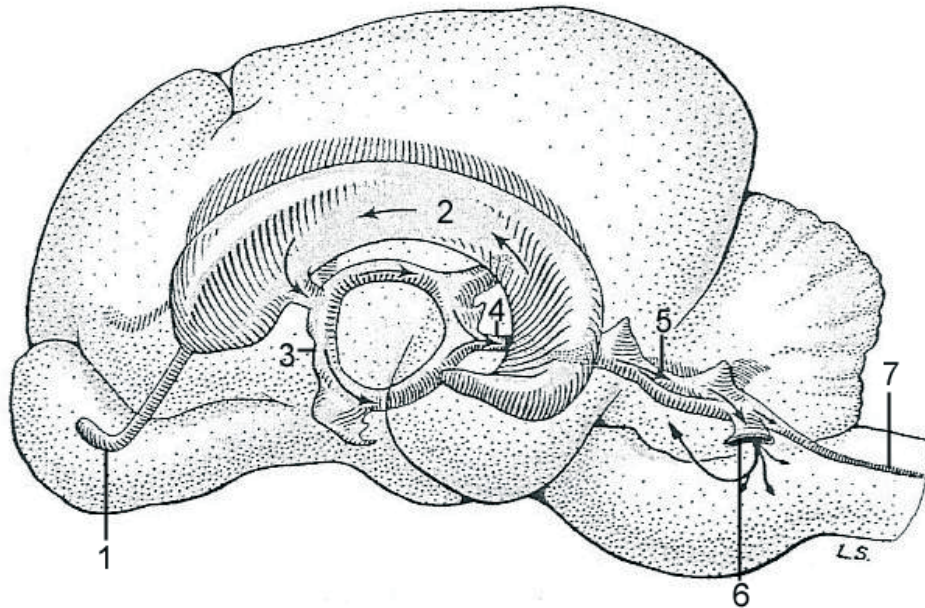


Abbildung 1: Das Ventrikelsystem des Hundes, modifiziert nach DE LAHUNTA und GLASS (2009).
 1. Recessus olfactorius; 2. Seitenventrikel; 3. III. Ventrikel; 4. Aqueductus mesencephali;
 5. IV. Ventrikel; 6. Recessus lateralis; 7. Zentralkanal

2.1.2 Der Plexus choroideus

Im Verlauf der Entwicklung wächst die Hemisphäre nach caudal über das Mittelhirn, wobei sich die Oberflächen der Meningen aneinander legen und so eine Hirnhautduplikatur bilden, die als Tela chorioidea bezeichnet wird (FLETSCHER, 1993) (Abb. 2). Feine Äste dieser Tela dringen während der Embryonalentwicklung vom Dach des III. Ventrikels her in das Ventrikelvolumen ein und ziehen die Pia mater dabei mit nach innen. Pia und Blutgefäße bilden die spätere Lamina choroidea propria des späteren Plexus (NICKEL et al., 2004). Beim Einwachsen in den Ventrikel wird die embryonale Hemisphärenwand ebenfalls mit in den Ventrikel verlagert. Ihre primordialen Zellen bilden später die Ependymzellen der Lamina choroidea ependymalis (NICKEL et al., 2004). Der Plexus dehnt sich von beiden Seitenventrikeln über das Foramen interventriculare in den III. Ventrikel aus, so dass sich zwei Plexus choroideus am Dach des III. Ventrikels finden, die miteinander in Verbindung stehen (FLETSCHER, 1993). Analog dazu entsteht im IV. Ventrikel der Plexus aus einer Tela chorioidea aus Duplikaturen der Hüllen des wachsenden Kleinhirns und des Rhombenzephalon.

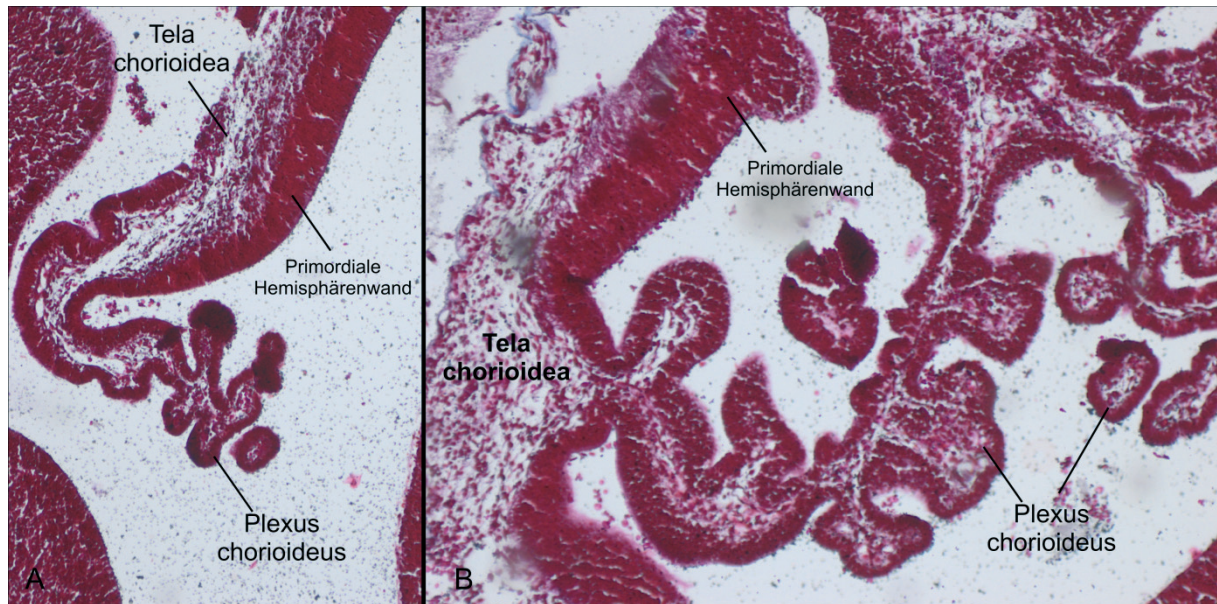


Abbildung 2: Transversale HE gefärbte Schnitte durch das primordiale Gehirn zweier boviner Embryos von ca. 37 Tagen (A) und 45 Tagen (B). Die Bilder demonstrieren das Einwachsen von Gefäßen aus der Tela chorioidea in das Ventrikellumen und das zunehmende Wachstum des Plexus chorioideus. Bilder mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med.vet. (habil.) Schmidt.

Auch am Dach des IV. Ventrikels ist der Plexus chorioideus paarig ausgebildet.

Er wird vom Velum medullare caudale gebildet und ragt jeweils über die Apertura lateralis in den Subarachnoidalraum, wo er eine blumenkohlartige Wucherung im Cavum leptomeningicum formt (NICKEL et al., 2004).

Das Plexus-Epithel wird von kubisch geformten Ependymzellen gebildet, die lumenseitig Mikrovilli und Zilien tragen (STOFFEL, 2011). Sie sind lumennah durch tight junctions (Zonula occludens) miteinander verbunden, wodurch eine parazelluläre Diffusionsbarriere gebildet wird (REDZIC und SEGAL, 2004).

2.2 Physiologische Grundlagen

2.2.1 Liquorproduktion

Der Plexus chorioideus bildet den Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid, CSF), eine wässrige, klare und zellarme Flüssigkeit (NICKEL et al., 2004). Er hat beim Hund einen physiologischen Proteingehalt von unter 25mg/dl, die Zellzahl liegt unter 5 Zellen/ μ l und beinhaltet nur weiße Blutzellen (WALMSLEY, 2013). Der Liquor bietet mechanischen Schutz, bildet ein konstantes äußeres Milieu von Neuronen und Glia und ermöglicht es dem Gehirn zu schwimmen, und somit sein effektives Gewicht zu

verringern (LATERRA und GOLDSTEIN, 2002). Er ermöglicht eine Anpassung an wechselnde Druckverhältnisse innerhalb des Schädels (DE LAHUNTA und GLASS, 2009). Durch seine gerichtete Bewegung (bulk flow) von den Ventrikeln über den Subarachnoidalraum in die Venen der Arachnoidea ermöglicht er den Abtransport von Metaboliten und kann als ein spezialisiertes Lymphsystem des Gehirns angesehen werden (SALOMON et al., 2005). Darüber hinaus können Polypeptid-Hormone durch Sekretion in den Liquor in andere Gehirnabschnitte und auch in den Körperkreislauf gelangen (DE LAHUNTA und GLASS, 2009).

Der vom Plexus choroideus produzierte Liquor ist keine Filtrationsflüssigkeit des Blutes, sondern wird aktiv von spezialisierten Zellen der Innenauskleidung des Ventrikels (Ependymzellen) sezerniert (REDZIC und SEGAL, 2004). Na^+ , Cl^- , K^+ und HCO_3^- werden von den Ependymzellen über spezielle Transporter und Ionenkanäle in das Ventrikellumen abgegeben und so ein osmotischer Gradient erzeugt. Flüssigkeit folgt diesem Gradienten über Wasserkanäle (Aquaporine) nach (REDZIC und SEGAL, 2004). Neben der Produktion durch den Plexus choroideus wird Liquor cerebrospinalis auch durch die Produktion von extrazellulärer Flüssigkeit (extracellular fluid, ECF) im Parenchym des Gehirns und des Rückenmarkes gebildet (DE LAHUNTA und GLASS, 2009; REKATE, 1997). ECF entsteht passiv als Nebenprodukt der Stoffwechselvorgänge im Parenchym (MILHORAT und HAMMOK, 1971). Sie besitzt dieselbe chemische Zusammensetzung wie der Liquor (REKATE, 1997). SATO und BERING (1967) beschreiben eine Produktionsrate des Liquors innerhalb des intrakranialen Subarachnoidalraumes von 0.014ml/min bei 15 bis 20kg schweren Hunden. Die extraventrikuläre Produktionsrate beschreiben SATO et al. (1972) mit 0.018ml/min bei Hunden mit einem Körpergewicht von 12 bis 15kg. Die vom Rückenmark produzierte ECF wird durch den bulk flow nach kranial transportiert und mischt sich im IV. Ventrikel mit dem intrakranial produzierten Liquor (REKATE, 1997). Der Hund besitzt insgesamt ca. 13-22ml Liquor cerebrospinalis. Die Produktion ist so hoch, dass dieser 3-5 Mal täglich erneuert wird (DE LAHUNTA und GLASS, 2009).

Die Liquorproduktionsrate unterliegt der Regulation durch das autonome Nervensystem. Sympathische Afferenzen steigern, cholinerge Signale senken die Liquorproduktion am Plexus choroideus (SAKKA et al., 2011). Auf der Oberfläche der Plexusepithelien befinden sich darüber hinaus auch Rezeptoren für verschiedene Monoamide und Neuropeptide. Dopamin, Serotonin, Melatonin, Atriales Natriuretisches Peptid (ANP) und Arginin-Vasopressin (AVP) Rezeptoren wurden

beschrieben, wobei ANP und AVP die Liquorproduktion über Runterregulation von Aquaporin 1 im Epithel senken (SAKKA et al., 2011).

2.2.2 Liquorbewegung

Durch die rhythmischen Pulsationen der intrakraniellen Blutgefäße ist der Liquor ständig im Fluss (COATES et al., 2006; REKATE, 1997). Er fließt rostrocaudal von den Seitenventrikeln über das Foramen interventriculare in den III. Ventrikel, weiter über den Aqueductus mesencephali in den IV. Ventrikel und von hier aus in den Subarachnoidalraum, wo es zu einer ungerichteten Durchmischung kommt (HABERL et al., 2007). Die auslösende Kraft der Liquorbewegung ist die Pulsation der intrakraniellen Gefäße (GREITZ, 2004). Da das Gesamtvolumen der Komponenten Blut, Liquor und Parenchym innerhalb des Schädels konstant bleibt (Monro-Kellie-Doktrin) (GREITZ et al., 1992), kommt es in der Systole durch Zunahme an Blutvolumen innerhalb der intrakraniellen Arterien zu einem rapiden Anstieg des Liquordruckes und dadurch zu einem Liquorfluss nach caudal durch das Foramen magnum (DE LAHUNTA und GLASS, 2009).

2.2.3 Liquorabsorption

Die Mechanismen der Liquorabsorption sind nicht abschließend geklärt (HABERL et al., 2007). Bisher werden als Haupt-Absorptionsort arachnoidale Villi angesehen, die sich in die Hirnsinus und oberflächlichen Hirnvenen vorstülpen (REKATE, 1997). Der normale intrakranielle Druck liegt bei 5-15cm H₂O (SAHAR et al., 1971). Die arachnoidalen Villi sollen eine Art Klappensystem darstellen (WELCH und FRIEDMANN; 1960), mit einem Öffnungsdruck von 7cm H₂O zwischen dem Subarachnoidalraum und dem Sagittalsinus (SAHAR et al., 1971). Unterhalb dieses Öffnungsdruckes findet keine Absorption statt. Mit steigendem intrakraniellen Druck steigt auch die Absorptionsrate, so dass ein gewisses Maß an Überproduktion kompensiert werden kann (SAHAR et al., 1971). Weder eine Absorption über arachnoidale Villi, noch eine bestehende Klappenfunktion dieser konnten bisher nachgewiesen werden (GREITZ, 2004).

Gegen die arachnoidalen Villi als Haupt-Absorptionsort spricht auch, dass die

meisten Säugetiere ohne arachnoidale Villi geboren werden und sich diese beim Menschen erst mit dem zweiten Lebensjahr ausbilden, ohne dass Neugeborene oder Kinder einen Hydrozephalus entwickeln (HABERL et al., 2007).

GREITZ (2004) beschreibt die Kapillaren des Zentralnervensystems als Haupt-Absorptionsort des Liquors.

Nachgewiesen wurde eine Absorption über die spinalen Nervenwurzeln und den Truncus olfactorius (REDZIC und SEGAL, 2004), über den subarachnoidalen Raum der Riechfäden, die in der Nasenmukosa mit dem lymphatischen System in Verbindung stehen (FOLTZ et al., 1984; SAKKA et al., 2011), sowie über Lymphgefäße und Venen um die spinalen Nervenwurzeln (Abb. 3) (DE LAHUNTA und GLASS, 2009; SAKKA et al., 2011).

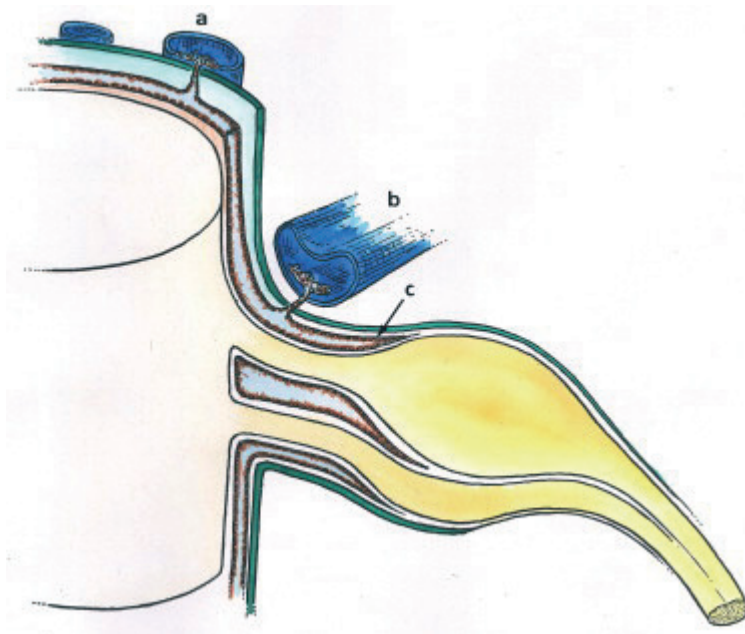


Abbildung 3: Liquorabsorption durch spinale arachnoidale Villi und spinale Nervenwurzeln nach SAKKA et al. (2011). Die spinalen arachnoidalen Villi stehen mit dem epiduralen Venenplexus (a) und angrenzenden spinalen Nervenwurzeln (b) in Kontakt. Auch im meningealen Spalt der abgehenden spinalen Nervenwurzel findet sich eine Absorptionsoberfläche (c).

2.3 Der Hydrozephalus internus

2.3.1 Definition und Einteilung

Definition und Einteilung des Hydrozephalus beim Hund sind bis heute nicht einheitlich (THOMAS, 1999; REKATE, 2011). MORI und Mitarbeiter (1995) definieren einen Hydrozephalus als ein Krankheitsbild, bei dem es durch Störung der Liquorzirkulation zu einer Ansammlung von Liquor cerebrospinalis innerhalb des Ventrikelsystems und zu einer fortschreitenden Ausweitung der Ventrikel kommt.

Eine Einteilung kann anhand verschiedener Kriterien vorgenommen werden:

Nach dem betroffenen anatomischen Kompartiment kann man den Hydrozephalus internus mit Ansammlung von CSF im Ventrikelsystem vom Hydrozephalus externus mit Ausweitung des Subarachnoidalraumes unterscheiden (THOMAS, 1999).

Nach der Pathogenese können drei Formen unterschieden werden:

1. Hydrozephalus ex vacuo: Hierbei handelt es sich um eine kompensatorische Liquoransammlung nach Schwund von Hirngewebe, die nicht mit einer Erweiterung der Ventrikel und einem Anstieg des intraventrikulären Druckes einhergeht. Er wird auch als kompensatorischer Hydrozephalus bezeichnet (DE LAHUNTA und GLASS, 2009). Nach der oben genannten Definition sollte er nicht als Hydrozephalus klassifiziert werden (REKATE, 2009).
2. Hypersekretionshydrozephalus: Ein Hydrozephalus durch gesteigerte Liquorproduktion kommt selten vor (HECHT, 2011) und wird durch Choroid-Plexus Tumoren verursacht (REKATE, 2009). Ein Fallbericht beschreibt eine Überproduktion durch Hyperplasie des Plexus choroideus (SMITH et al., 2007).
3. Hydrozephalus durch Liquorzirkulationsstörungen, die zum Druckanstieg und zur Erweiterung der Ventrikel führen. Hierbei wird weiter in eine angeborene (kongenitale) und eine erworbene Form unterteilt (DE LAHUNTA und GLASS, 2009).

Der kongenitale Hydrozephalus wird beim Hund häufiger in brachyzephalen und Toy-Rassen beschrieben, wie dem Malteser, Zwergspitz, Boston Terrier, Mops, Yorkshire Terrier, Pekinesen oder der Englischen Bulldogge (ESTEVE-RATSCH et al., 2001; VULLO et al., 1997). Als mögliche Ursachen kommen genetische Faktoren,

Anomalien in der Entwicklung, intrauterine oder perinatale Infektionen, sowie Blutungen in Frage (THOMAS, 2010). Ein angeborener Hydrozephalus kann mit anderen Anomalien vergesellschaftet sein, wie zum Beispiel Chiari-Malformationen, Dandy-Walker-Syndromen oder Meningomyelocelen (THOMAS, 2010). Ein kongenitaler Hydrozephalus, der mit weiteren Veränderungen des Gehirns einhergeht, wird auch als komplizierter Hydrozephalus bezeichnet (MORI et al., 1995).

Zum erworbenen Hydrozephalus kann es beispielsweise durch Neoplasien oder Entzündungen kommen (DE LAHUNTA und GLASS, 2009; THOMAS, 2010).

Auch die ursprünglich von DANDY und BLACKFAN 1914 eingeführte Unterscheidung zwischen kommunizierendem und nicht-kommunizierendem Hydrozephalus, abhängig davon, ob ein in die Ventrikel injizierter Farbstoff im Subarachnoidalraum nachgewiesen werden kann, findet heute noch Verwendung. Dabei beschreibt der nicht-kommunizierende Hydrozephalus eine Obstruktion innerhalb des Ventrikelsystems, der kommunizierende Hydrozephalus wird auf eine Obstruktion im Bereich des Subarachnoidalraumes oder der arachnoidalen Villi zurückgeführt (REKATE, 2009). GREITZ (2004) beschreibt den kommunizierenden Hydrozephalus als Folge einer Störung der Liquordynamik, die nicht zwingend auf einer Obstruktion beruht.

Eine Unterteilung in primär (idiopathisch) und sekundär zu einer bekannten Ursache ist außerdem möglich (THOMAS, 2010).

Aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie wird heute häufig eine Unterteilung in akuten und chronischen Hydrozephalus vorgenommen, wobei die chronische Form weiter in den chronisch obstruktiven und den kommunizierenden Subtyp unterteilt werden kann (GREITZ, 2004).

2.3.2 Pathophysiologie

Der Mechanismus der Erweiterung der Ventrikel ist nicht endgültig geklärt, die „bulk flow“-Theorie und die Hydrodynamische Theorie werden diskutiert (KAMALO, 2013).

1. „Bulk flow“-Theorie

Grundlage ist die Arbeit von DANDY und BLACKFAN 1914. Sie haben den Plexus choroideus als Produktionsort des Liquor cerebrospinalis definiert und Hydrozephalus als einen Rückstau von Liquor durch eine Obstruktion innerhalb des Ventrikelsystems (nicht-kommunizierender Hydrozephalus) oder kaudal des Ventrikelsystems (kommunizierender Hydrozephalus) definiert. RANSOHOFF und Mitarbeiter haben 1960 die Bezeichnungen intraventrikulär obstruktiver Hydrozephalus und extraventrikulär obstruktiver Hydrozephalus eingeführt. Die Theorie beschreibt ein Mißverhältnis zwischen Liquorproduktion und –absorption, das, mit Ausnahme der Überproduktion von Liquor durch Choroid Plexus Papillome, auf einer Obstruktion basiert (REKATE, 1997). Die Obstruktion kann innerhalb des Ventrikelsystems liegen, oder auf Höhe der arachnoidalen Villi (kommunizierender Hydrozephalus) (REKATE, 1997). Nicht mit der „bulk flow“-Theorie zu erklären sind die Ergebnisse der Arbeit von DI ROCCO und Mitarbeitern 1978, die durch Pulsation eines Ballons im lateralen Ventrikel eine Ventrikelerweiterung verursachen konnten, ohne die Beteiligung einer Obstruktion.

2. Hydrodynamische Theorie

GREITZ (2004) ist Begründer dieser Theorie. Er sieht in der „bulk flow“-Theorie keine Erklärung für den kommunizierenden Hydrozephalus, da eine Malabsorption durch Obstruktion auf Höhe der arachnoidalen Villi zu einer Erweiterung des Subarachnoidalraums führen müsste und nicht zu einer Erweiterung des Ventrikelsystems (GREITZ, 2007). Als Ursache für einen chronischen kommunizierenden Hydrozephalus beschreibt er eine verminderte Compliance, die zum Beispiel durch Störungen im Subarachnoidalraum, wie Adhäsionen nach Meningitiden oder Blutungen, auftreten kann. Kortikale Venen, vor allem im Bereich ihres Ausstroms in die Sinus, werden komprimiert, was zu venöser Kongestion und somit neben erhöhtem intraventrikulärem Druck auch zu steigendem intrakraniell Druck führt. Die venöse Kongestion und der erhöhte Druck im Parenchym wirken der

fortschreitenden Erweiterung der Ventrikel entgegen, so dass es zur Ausbildung eines Gleichgewichts mit erhöhten Druckverhältnissen kommen kann (GREITZ, 2004). Die Pathophysiologie des chronisch obstruktiven Hydrozephalus gleicht der des kommunizierenden Hydrozephalus (GREITZ, 2004).

Die Pathogenese der Schädigung des Gehirns ist multifaktoriell (DEL BIGIO, 2010). Art und Ausprägung der Schäden sind abhängig vom Alter des Patienten, der Geschwindigkeit der Erweiterung der Ventrikel, dem Ausmaß der ventrikulären Volumenzunahme und der Nähe einer Struktur des Gehirns zum Ventrikel (DEL BIGIO, 1993). Bei der Entstehung unterscheidet man primäre und sekundäre pathophysiologische Abläufe (MCALLISTER et al., 1998). Zu den primären pathophysiologischen Mechanismen, die im frühen Stadium des Hydrozephalus auftreten, gehören vor allem Kompression und Dehnung, aber auch Ischämie, intraventrikuläre Blutungen, interstitielle Ödeme und Störungen der Blut-Hirn-Schranke (MCALLISTER et al., 1998). Sekundäre Mechanismen resultieren aus den primären und umfassen beispielsweise den Untergang von Neuronen, verminderte Konnektivität zwischen Neuronen oder eine verminderte Anzahl von Kapillaren in der periventrikulären weißen Substanz. Insgesamt kommt es vor allem zur Schädigung und Atrophie der weißen Substanz (DEL BIGIO, 1993).

2.4 Erkrankung beim Menschen

Beim Menschen unterscheidet man den frühkindlichen Hydrozephalus vom Hydrozephalus des Erwachsenen (MORI et al., 1995). Auch beim Menschen bestehen verschiedene Klassifikationen (REKATE, 2009).

MORI und Mitarbeiter (1995) haben eine Einteilung nach Alter und Ätiologie vorgenommen:

Frühkindlicher Hydrozephalus:

1. Fetaler Hydrozephalus
2. Infantiler Hydrozephalus
3. Hydrozephalus assoziiert mit Enzephalozelen oder Myelomeningozelen
4. Posthämorrhagischer Hydrozephalus bei Neonaten
5. Postmeningitischer Hydrozephalus

Hydrozephalus des Erwachsenen:

6. Hydrozephalus nach subarachnoidalen Blutungen
7. Idiopathischer Hydrozephalus des Erwachsenen
8. Posttraumatischer Hydrozephalus

Durch Tumoren bedingter Hydrozephalus wurde von der Einteilung ausgeschlossen. Für die einzelnen Punkte wurden jeweils Einschluss- und Ausschlusskriterien, sowie zusätzliche Kriterien definiert, die bei der Diagnosestellung helfen (MORI et al., 1995). Die acht Untertgruppen können auch drei großen Gruppen zugeordnet werden: kongenitaler Hydrozephalus, idiopathischer Hydrozephalus des Erwachsenen und sekundärer Hydrozephalus (MORI et al., 1995).

2.4.1 Kongenitaler Hydrozephalus

Beim kongenitalen Hydrozephalus unterscheidet man weiter den fetalen vom infantilen Hydrozephalus, sowie den Hydrozephalus assoziiert mit Enzephalozelen oder Myelomeningozelen (MORI et al., 1995). Die Therapie ist abhängig von der Ursache und besteht meistens in der Implantation eines Shuntsystems (OI et al., 2011).

2.4.2 Hydrozephalus des Erwachsenen (Normaldruck-Hydrozephalus, NPH)

Der Normaldruckhydrozephalus (NPH) des Erwachsenen stellt eine chronische Form dar, bei der es nur vorübergehend zu Druckerhöhungen im Ventrikelsystem kommt (VERREES und SELMAN, 2004). Man unterscheidet den sekundären NPH mit bekannter Ätiologie, wie z.B. subarachnoidalen Blutungen oder Meningitiden, vom idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (iNPH) (MORI et al., 2012). Gekennzeichnet ist der NPH durch die Symptome Demenz, Inkontinenz und Gangstörungen (Hakim-Trias), in Verbindung mit einer Ventrikulomegalie (VERREES und SELMAN, 2004; MORI et al., 2012). Er tritt vor allem bei Patienten über 60 Jahren auf. Die Pathophysiologie ist nicht geklärt. Es wird angenommen, dass es durch den intermittierenden Druckanstieg im Ventrikelsystem zu Ischämien in der ventrikelnahen weißen Substanz kommt und schließlich zur Atrophie, die über Jahre hinweg kumuliert und im späten Erwachsenenalter zu Symptomen führt (DEL BIGIO, 1993; AKAI et al., 1987). Die Therapie besteht auch hierbei in der Shuntimplantation (SHPRECHER et al., 2008).

2.4.3 Sekundärer Hydrozephalus

Diese Gruppe beinhaltet den posthämorrhagischen Hydrozephalus bei Neonaten, den post-meningitischen Hydrozephalus, den Hydrozephalus nach subarachnoidalen Blutungen und den posttraumatischen Hydrozephalus (MORI et al., 1995). Ein erworbener Hydrozephalus bei älteren Kindern tritt meistens sekundär nach Traumata oder durch Neoplasien bedingt auf (WANG und AVELLINO, 2005).

2.5 Erkrankung beim Hund

Der Hydrozephalus des Hundes ist eine multifaktorielle Erkrankung, der eine Vielzahl pathophysiologischer Mechanismen zu Grunde liegen können (THOMAS, 2010). Die häufigste Form ist der kongenitale idiopathische Hydrozephalus internus (SELBY et al., 1979; COATES et al., 2006). Er kommt vor allem bei brachyzephalen und Toy-Rassen vor (DEWEY, 2002). Ein Zusammenhang mit der Schädelform ist anzunehmen (FRAUCHIGER und FRANKHAUSER, 1957), bisher aber nicht nachgewiesen. Ein sekundärer Hydrozephalus kann durch jede Einengung des Liquorflusses innerhalb oder außerhalb des Ventrikelsystems entstehen. Intraventrikuläre Obstruktionen treten vor allem an den Engstellen des Ventrikelsystems auf: den Foramina interventriculares und dem Aqueductus mesencephali (HARRINGTON et al., 1996). Obstruktionen eines oder beider Foramen interventriculare werden häufig durch entzündliche Läsionen oder Neoplasien verursacht (THOMAS, 2010). Einengungen im Bereich des Aqueductus mesencephali werden meistens durch angeborene Anomalien oder entzündliche Prozesse bedingt, sie können jedoch auch durch die erweiterten Seitenventrikel aufgrund einer anderen Ursache oder bei idiopathischem Hydrozephalus internus entstehen (THOMAS, 2010). Angeborene Anomalien wie Chiari-Malformationen, Dandy-Walker-Syndrome oder andere Anomalien des Kleinhirns können ebenfalls zum intraventrikulär obstruktiven Hydrozephalus führen (THOMAS, 2010).

Zu einem extern obstruktiven Hydrozephalus kommt es durch verminderten Abfluss im Subarachnoidalraum. Dieser kann post-hämorrhagisch oder in seltenen Fällen durch infektiöse Erkrankungen bedingt sein, die eine Ependymitis verursachen, wie z.B. Parainfluenza (BAUMGÄRTNER et al., 1982).

In seltenen Fällen kann ein Hypersekretionshydrozephalus bedingt durch einen Choroid-Plexus-Tumor auftreten (HARRINGTON et al., 1996).

2.5.1 Klinische Symptome

Bei kongenitalem Hydrozephalus treten erste Symptome meistens im Alter von 2-3 Monaten auf (COATES et al., 2006). Die Tiere zeigen eine kranio-faziale Dysmorphie aufgrund des hohen intrakraniellen Druckes (SUMMERS et al., 1995). Es fällt eine gewölbte Schädelform (Kuppelform) bei einem überproportional großen Schädel auf

(COATES et al., 2006). Betroffene Tiere sind oft kleiner als der Durchschnitt (VITE et al., 1997; WOO et al., 2010). Die Patienten sind häufig aufgrund der Beeinträchtigung des Vorderhirnes besonders ruhig und schlafen viel (HARRINGTON et al., 2014). Dies kann progressiv verlaufen und von Depression über Lethargie, Apathie, Stupor bis hin zum Koma reichen. Manche Tiere zeigen Kopfpresen oder Kreiswandern (DE LAHUNTA und GLASS, 2009). Zum Teil können von den Besitzern Verhaltensänderungen wie verminderte Lernfähigkeit oder Aggressivität beobachtet werden (DE LAHUNTA und GLASS, 2009). Durch Beeinträchtigung der Sehrinde und/oder ihrer zuleitenden Bahnen kann der Visus eingeschränkt sein (zentrale Blindheit) (OLIVER et al., 1997). Häufig wird ein ventrolateraler Strabismus beobachtet, der als Sonnenuntergangs-Phänomen bezeichnet wird (JAGGY, 2007) (Abb. 4). Bei zunehmendem Druck innerhalb des Vorderhirnes können andere Gehirnabschnitte komprimiert werden (DE LAHUNTA und GLASS, 2009). Ataxien und vestibuläre Störungen können auftreten, auch zerebelläre Symptome werden beobachtet (HARRINGTON et al., 2014). Epileptische Anfälle werden vor allem bei Hunden diagnostiziert, bei denen der Hydrozephalus erst nach Schluss der Schädel-Wachstumsfugen auftritt, so dass kein Druckausgleich durch Expansion des Schädels stattfinden kann (LAUBNER und SCHMIDT, 2014). Aufgrund der Rasseprädispositionen liegen bei den Patienten häufig weitere Fehlbildungen wie z.B Atlanto-axiale Subluxationen oder dorsale Aufwinkelungen des Dens axis vor, die zu Schmerzsymptomen führen (LAUBNER und SCHMIDT, 2014).



Abbildung 4: „Sonnenuntergangs-Phänomen“: ein Mischlingswelpen mit ventrolateralem Strabismus (LAUBNER und SCHMIDT, 2014).

2.5.2 Diagnostik

In laterolateralen Röntgenbildern können durchscheinende Calvarien einen Hinweis auf einen Hydrozephalus geben (DE LAHUNTA und GLASS, 2009). Durch den Druck des expandierenden Gehirns kommt es zu einer Druckatrophie der Calvarien, der Knochen wird dünn. Gleichzeitig kommt es durch diese Unterentwicklung nicht zur Ausformung der plastischen Übertragung der Cortexoberfläche auf den Knochen und die innere Oberfläche erscheint homogen („ground-glass“-appearance, DE LAHUNTA und GLASS, 2009) (Abb. 5). Die in der Röntgenaufnahme ersichtlichen, aber auch bereits in der Palpation des Schädels auffallenden, persistierend offenen Fontanellen kommen häufig bei brachycephalen und Toy-Rassen vor (BROWN et al., 1984). SPAULDING und SHARP (1990) konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen persistierend offenen Fontanellen und Ventrikulomegalie besteht.

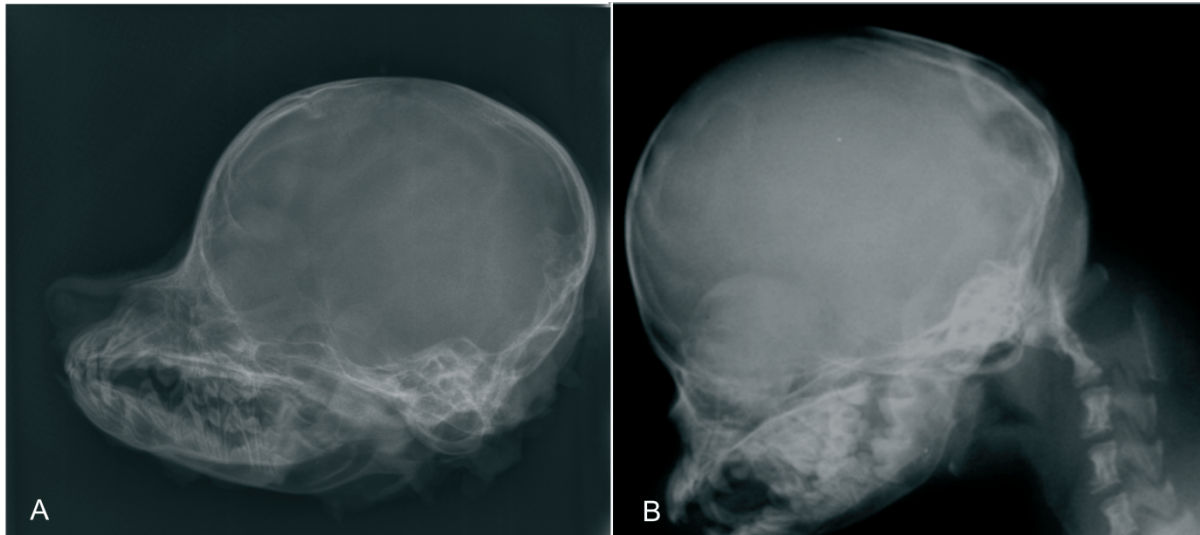


Abbildung 5: Laterolaterale Röntgenaufnahme des Schädels eines normalen Chihuahua (A) im Vergleich zu einem Chihuahua mit hochgradigem Hydrozephalus (B). Im direkten Vergleich kann man die unterschiedliche Kontrastierung der inneren Schädeloberfläche erkennen, die beim gesunden Hund sichtbare Jugae cerebrale, die das Oberflächenrelief der Hemisphäre (Sulci) abbilden. Diese sind bei dem erkrankten Hund nur am Stirnhirn zu erkennen.

Ultraschall-Untersuchungen können bei Hunden mit offenen Fontanellen durchgeführt werden und eine Erweiterung der Seitenventrikel aufzeigen (BROWN et al., 1984; SPAULDING und SHARP, 1990; ESTEVE-RATSCH et al., 2001). Aufgrund des eingeschränkten Sichtfeldes kann bei der Ultraschall-Untersuchung nur die Höhe und nicht die Breite der Ventrikel beurteilt werden und durch die Messungen kann keine Unterscheidung zwischen Ventrikulomegalie und klinisch relevantem Hydrozephalus vorgenommen werden (RIVERS und WALTER, 1992; HUDSON et al., 1989). Die Ultraschall-Untersuchung eignet sich allerdings als nichtinvasiver Screening-Test zur Selektion von Hunden auf ein normal entwickeltes Ventrikelsystem (RIVERS und WALTER, 1992).

Eine Computer-Tomografie (CT) kann eine Erweiterung der Ventrikel und des Subarachnoidalraumes darstellen und erlaubt eine Beurteilung der gesamten Ventrikelräume und gegebenenfalls die Identifikation einer strukturellen Passagebehinderung (HECHT, 2011). Auch zusätzliche Befunde wie Zubildungen oder traumatische Läsionen können aufgezeigt werden (HECHT, 2011). Tumoren können durch die intravenöse Verabreichung eines Kontrastmittels dargestellt

werden (HENNINGER und HITTMAIR, 1994). Es besteht jedoch die Gefahr der Fehldiagnose, da die genaue Struktur der Kortex nicht sicher darstellbar ist. Missbildungen wie Hydranenzephalie, Porenzephalie oder Lissenzephalie können aufgrund der mangelnden Detaildarstellung übersehen werden. Zusätzlich werden entzündliche Grunderkrankungen nicht sicher dargestellt und erweiterte Ventrikelräume können fälschlicherweise als Ursache neurologischer Symptome angesprochen werden (LAUBNER und SCHMIDT, 2014).

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) stellt das Mittel der Wahl bei der Diagnose des Hydrozephalus beim Menschen (FRITSCH und MEHDORN, 2007; MORI et al., 2012; KARTAL und ALGIN, 2014) und beim Tier (PLATT et al., 2012; DE LAHUNTA und GLASS, 2009; LEIGH et al., 2008) dar. Bei diesem Verfahren können nicht nur die erweiterten Ventrikel dargestellt werden, sondern auch Ursachen für eine Obstruktion oder Missbildungen aufgezeigt werden (ADAMIAK et al., 2012; THOMAS, 2010). Veränderungen, die durch den erhöhten Druck im Ventrikelsystem verursacht werden, können detektiert werden (EL GAMMAL et al., 1987). Zusätzliche Erkrankungen, wie zum Beispiel entzündliche Gehirnerkrankungen, können erkannt werden, die die Wahl der Therapie und die Prognose beeinflussen (LAUBNER und SCHMIDT, 2014). Die Diagnose des Hydrozephalus internus wird mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Tomografie beim Hund meist aufgrund einer subjektiven Erweiterung der Ventrikel gestellt (PLATT et al., 2012). Beim Menschen können verschiedene Kriterien in der MRT zur Diagnosestellung herangezogen werden:

- 1) Größe der Seiten-Ventrikel: Zunächst wird eine Aufweitung und Abrundung der Temporalhörner beschrieben, dann der Frontalhörner (EDELMANN et al., 2006). Die Seiten-Ventrikel können eine ballonartige Form aufweisen (EDELMANN et al., 2006). Der Evans' Index (maximale Ausdehnung der Frontalhörner geteilt durch den maximalen biparietalen Diameter) liegt bei über 0,3 (FRITSCH und MEHDORN, 2007; KARTAL und ALGIN, 2013).
- 2) Erweiterung des III. Ventrikels (EL GAMMAL et al., 1987; SEGEV et al., 2001): Eine Abrundung und ballonartige Aufweitung sind typische Anzeichen eines Hydrozephalus (EDELMANN et al., 2006). Hierbei wird der Boden des III. Ventrikels nach kaudal verlagert (FRITSCH und MEHDORN, 2007). EL GAMMAL und Mitarbeiter (1987) beschreiben eine Aufweitung des vorderen

Recessus (Recessus infundibuli) des III. Ventrikels als hilfreich bei der Differenzierung zwischen Hydrozephalus-Patienten und solchen mit Atrophie bedingter Erweiterung des Ventrikelsystems.

- 3) Erweiterung des IV. Ventrikels (EDELMANN et al., 2006): Sie ist hinweisend auf einen kommunizierenden Hydrozephalus (EDELMANN et al., 2006).
- 4) Verminderte mamillopontine Distanz (KARTAL und ALGIN, 2013): Die mamillopontine Distanz wird im sagittalen Schnitt gemessen zwischen dem vorderen Corpus mamillare zur Pons (EL GAMMAL et al., 1987). Durch Erweiterung des III. Ventrikels und die dadurch entstehende Verschiebung des Thalamus nach unten vermindert sich die mamillopontine Distanz bei Patienten mit Hydrozephalus (EL GAMMAL et al., 1987).
- 5) Corpus callosum-Winkel (Callosal angle, CA) $<90^\circ$: ISHII et al. 2008 haben den Winkel zwischen den Seitenventrikeln im transversalen Schnitt auf Höhe der Commisura posterior gemessen und einen spitzen Winkel $<90^\circ$ als verdächtig für einen Normaldruck-Hydrozephalus beschrieben. In einer retrospektiven Studie von VIRHAMMER und Mitarbeitern (2014) war der CA vor Shunt-Implantation deutlich kleiner bei Patienten, die später postoperativ eine Verbesserung zeigten.
- 6) Dehnung/Ausdünnung und Anhebung des Corpus callosum sowie Absenkung des Fornix im vorderen Anteil (KARTAL und ALGIN, 2013, SEGEV et al., 2001, HOFMANN et al., 1995).
- 7) Verschmälerung oder Verstreichen der kortikalen Sulki. Durch die Erweiterung der Ventrikel kann der kortikale Subarachnoidalraum komprimiert werden (MATSUMAE et al., 1996; FRITSCH und MEHDORN, 2007; REKATE et al., 2008).
- 8) Periventrikuläre Ödeme (KARTAL und ALGIN, 2013): Periventrikuläre Ödeme treten vor allem in der akuten und subakuten Phase des Hydrozephalus auf (EDELMANN et al., 2006). Sie entstehen vermutlich durch die transependymale Absorption von Liquor cerebrospinalis aufgrund des Druckgradienten vom Ventrikel zum Parenchym der weißen Substanz (ZIMMERMANN et al., 1986; HABERL et al., 2007; MATSUMAE et al., 1996). Eine andere Theorie beschreibt periventrikuläre Ödeme als Bereiche mit verminderter Resorptionsfähigkeit von extrazellulärer Flüssigkeit (DEL BIGIO, 1993). Periventrikuläre Ödeme werden auch bei anderen Erkrankungen beobachtet, die mit einer Demyelinisierung einhergehen, wie beispielsweise

die Multiple Sklerose oder die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (ZIMMERMANN et al., 1986).

- 9) „Flow-void Phänomen“ im Aqueductus mesencephali in T2-gewichteten MRT-Schnitten (KARTAL und ALGIN, 2013): Als Ursache wird ein Reflux von CSF vom Aqueductus mesencephali in den III. Ventrikel angenommen (KARTAL und ALGIN, 2013).

2.6 Therapie

2.6.1 Medikamentelle Therapie

Die medikamentelle Therapie wird bei Hunden mit Hydrocephalus internus eingesetzt um einen chirurgischen Eingriff zu verzögern, wenn eine operative Therapie keine Option darstellt (THOMAS, 2010). Mit ihr kann meistens keine langfristige Besserung der Symptome erreicht werden (COATES et al., 2006; SHIHAB et al., 2009). Sie zielt auf die Herabsetzung der Liquorproduktion (Abb. 6). Acetazolamid inhibiert die Carboanhydrase und setzt so die Sekretion von HCO_3^- herab. Eine experimentelle Studie konnte für Acetazolamid keinerlei Reduktion der Liquorproduktion bestimmen (MILLER et al., 1986), während andere eine maximale kurzfristige Reduktion um bis zu 40-50% dokumentieren konnten (POCA und SAHUQUILLO, 2005). Der Effekt von Acetazolamid auf den intrakraniellen Druck (intracranial pressure, ICP) ist jedoch variabel, es kann durch einen Anstieg des cerebralen Blutflusses (cerebral blood flow, CBF) auch zum Anstieg des ICP kommen (POCA und SAHUQUILLO, 2005). Mögliche toxische Effekte auf die Myelinisierung bei jungen Individuen wurden beschrieben, so dass die Sicherheit des Einsatzes hier unklar ist (HACK und COHEN, 1998). Als Nebenwirkung kann es unter Therapie mit Acetazolamid zur metabolischen Azidose durch Verlust von Bikarbonat über die Nieren kommen (GILMORE, 1990).

Furosemid kann den $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+ \text{-} \text{Cl}^-$ Symporter der Ependymzellen hemmen und dadurch den Ionentransport in das Ventrikellumen vermindern. Experimentell konnte eine verminderte Liquorproduktionsrate und ein verminderter ICP gezeigt werden (GREENE et al., 1985). Aufgrund der Nebenwirkungen (erhöhte Calciumexkretion) ist Furosemid nicht als langfristige Therapie einsetzbar (POCA und SAHUQUILLO, 2005).

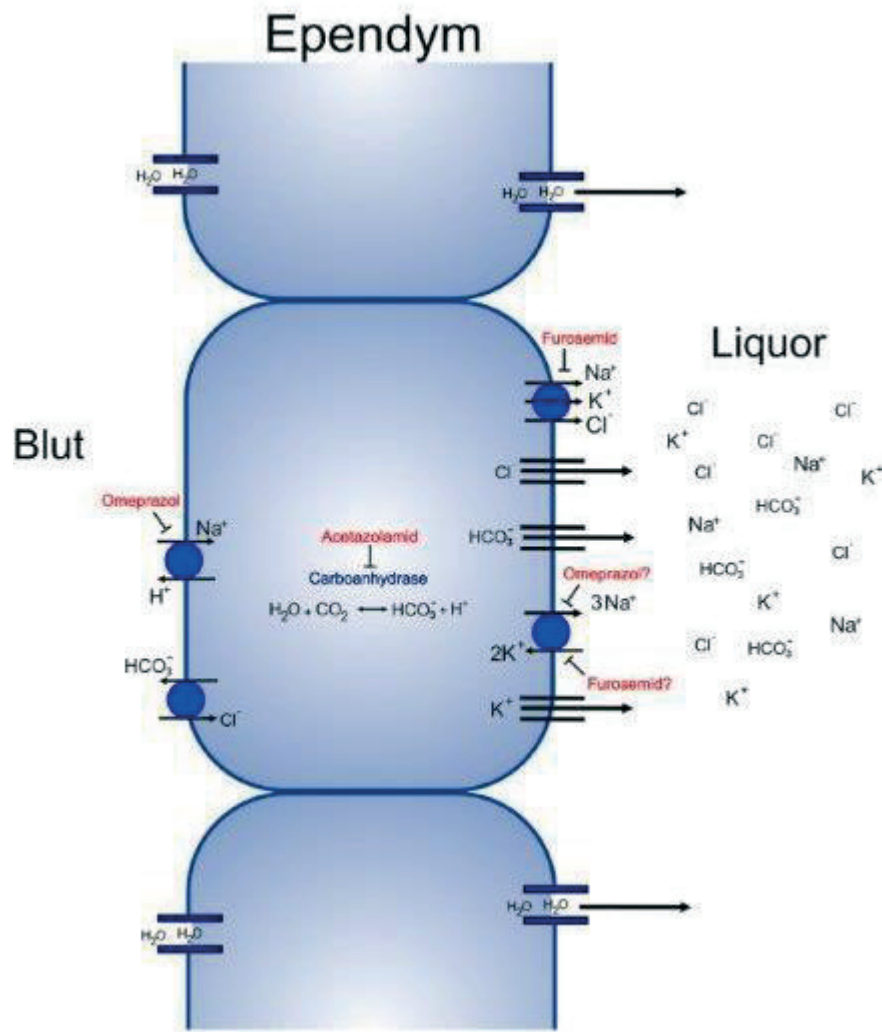


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Ependymzellen und der Transportsysteme, die an der Liquorproduktion beteiligt sind. Na^+ , K^+ , Cl^- und HCO_3^- werden aktiv ins Ventrikellumen sezerniert, Wasser folgt entlang eines dadurch erzeugten Gradienten passiv durch spezielle Kanäle (Aquaporine). Die medikamentelle Therapie beeinflusst die Wirkung dieser Transportsysteme (LAUBNER und SCHMIDT, 2014).

Omeprazol kann als K^+ - H^+ Hemmer die intrazelluläre Kalium-Konzentration herabsetzen, wodurch der Netto-Ionen-Transport ins Ventrikellumen ebenfalls beeinträchtigt wird. Omeprazol und Furosemid sollen in hohen Dosen auch die Na^+ - K^+ -ATPase hemmen. Die Wirkung von Omeprazol wurde beim Hund experimentell bestimmt und eine Herabsetzung um bis zu 35% ermittelt. Der eigentliche Mechanismus der Wirkung bleibt allerdings unbekannt (LINDVALL-AXELSSON et al., 1992; JAVAHERI et al., 1997).

Eine Effektivität der medikamentellen Therapie beim Hund konnte jedoch bisher nicht in klinischen Studien belegt werden (THOMAS, 2010). Ein großes Problem bei der Interpretation und beim Vergleich verschiedener Studien ist wie beim Menschen die fehlende einheitliche Definition des Hydrozephalus (GILMORE, 1990). Über die Wirksamkeit der Medikamente zur Beeinflussung der Liquorproduktion herrscht keine einheitliche Meinung. Klinische Studien, die Kurz- und Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit liquorrhemmender Medikamente in der Therapie des Hydrozephalus mit der chirurgischen Therapie vergleichen, fehlen (GILMORE, 1990).

2.6.2 Chirurgische Therapie

Aufgrund der schlechten Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Medikamente in der Langzeitbehandlung, stellt die chirurgische Shunt-Implantation die Therapie der Wahl dar (DE STEFANI et al., 2009; BIEL et al., 2013). Verwendet werden humanmedizinische Shuntsysteme (PLATT et al., 2012), durch die der Abfluss des Liquors in eine andere Körperhöhle, meistens das Peritoneum, ermöglicht wird (SHIHAB et al., 2011). Das Ziel der Shuntimplantation ist eine Senkung des intrakraniellen Druckes und damit eine Verbesserung der neurologischen Symptome (DE STEFANI, 2009). Nach BIEL und Mitarbeitern (2013) werden die Hunde auf der rechten Seite gelagert. Durch ein Bohrloch im Schädel wird der Ventrikelkatheter transkortikal in den Seitenventrikel eingesetzt (Abb. 7) und durch einen Bohrlochumlenker fixiert. Der Katheter wird im Halsbereich mit einer Pumpkammer verbunden, an die der Peritonealkatheter anschließt. Dieser wird unter der Haut getunnelt und hinter dem Rippenbogen in den Peritonealraum gebracht und fixiert.

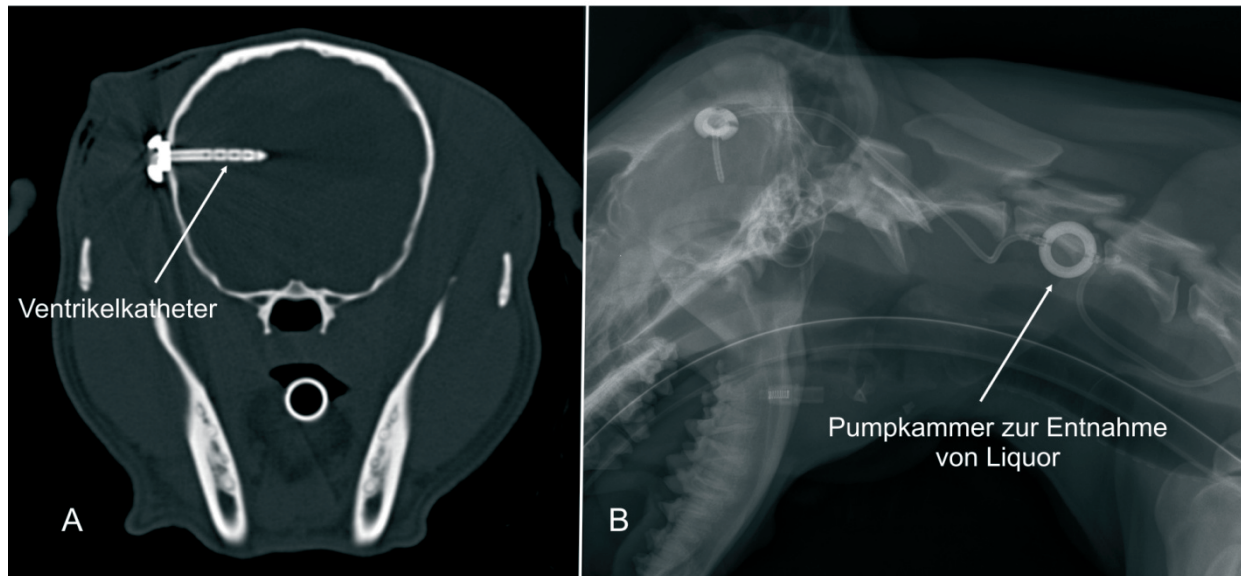


Abbildung 7: Computertomografischer Transversalschnitt des Kopfes (A) und laterale Röntgenaufnahme des Kopf-/Halsbereiches (B) nach Shuntimplantation: Der Ventrikelkatheter verbleibt dauerhaft im linken Seitenventrikel (A). Die Pumpkammer an der linken Halsseite verbindet den Ventrikelkatheter mit dem Peritonealkatheter und ermöglicht die transkutane Entnahme von Liquor cerebrospinalis (LAUBNER und SCHMIDT, 2014).

Nach der Operation zeigen die meisten Tiere eine deutliche Verbesserung der Symptome (DE STEFANI et al., 2009; MCALLISTER et al., 1991; SHIHAB et al., 2011). In einer Studie mit 36 Tieren (BIEL et al., 2013) zeigten 72% eine deutliche Verbesserung nach Shuntimplantation, 25% zeigten sich sogar symptomfrei. Komplikationen zeigten 22% der Patienten nach Shuntimplantation. In anderen Studien mit geringerer Patientenzahl wurden höhere Komplikationsraten berichtet (DE STEFANI et al., 2009; SHIHAB et al., 2011). Häufige Komplikationen sind Overshunting mit Kollaps der Ventrikel und subduraler Hämatombildung, Infektion, Diskonnektion oder Abknicken des Katheters (BIEL et al., 2013).

3. Publikationen

3.1 Publikation 1

Das folgende Manuskript „Magnetic resonance imaging signs of high intraventricular pressure - comparison of findings in dogs with clinically relevant internal hydrocephalus and asymptomatic dogs with ventriculomegaly” wurde am 01.08.2015 von “BMC Veterinary Research” veröffentlicht. Die elektronische Version des Artikels kann auf <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/11/181> gefunden werden.

The following manuscript entitled “Magnetic resonance imaging signs of high intraventricular pressure - comparison of findings in dogs with clinically relevant internal hydrocephalus and asymptomatic dogs with ventriculomegaly” has been published in “BMC Veterinary Research” on Aug 1, 2015. The electronic version of this article can be found online at: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/11/181>.

Received: 13 February 2015

Accepted: 13 July 2015

Published: 1 August 2015

© 2015 Laubner et al.

**Magnetic resonance imaging signs of high intraventricular pressure -
comparison of findings in dogs with clinically relevant internal hydrocephalus
and asymptomatic dogs with ventriculomegaly**

Steffi Laubner¹, Nele Ondreka¹, Klaus Failing², Martin Kramer¹, Martin J. Schmidt^{1*}

¹Department of Veterinary Clinical Sciences, Small Animal Clinic, Justus-Liebig-University, Frankfurter Straße 108, 35392 Giessen, Germany

²Department of Biomathematics, Justus-Liebig-University, Frankfurter Straße 95, 35392 Giessen, Germany

Email addresses:

* Corresponding author:

* Martin.J.Schmidt@vetmed.uni-giessen.de (Martin Schmidt)

Steffi.Laubner@vetmed.uni-giessen.de (Steffi Laubner)

Klaus.Failing@vetmed.uni-giessen.de (Klaus Failing)

Martin.Kramer@vetmed.uni-giessen.de (Martin Kramer)

Nele.Ondreka@vetmed.uni-giessen.de (Nele Ondreka)

Abstract**Background**

Magnetic resonance imaging (MRI) findings of canine brains with enlarged ventricles in asymptomatic dogs were compared to those in dogs with clinically relevant internal hydrocephalus, in order to determine the imaging findings indicative of a relevant increase in intraventricular pressure. Discrimination between clinically relevant hydrocephalus and ventriculomegaly based on MRI findings has not been established yet and is anything but trivial because of the wide variation in ventricular size in different dog breeds and individuals.

Material & methods

The MRI scans of the brains of sixty-seven dogs of various breeds, skull conformation and weight were reviewed retrospectively. Based on clinical and imaging findings, the dogs were divided into three groups: a normal group (n=20), a group with clinically silent ventriculomegaly (n=25) and a group with severe clinically relevant internal hydrocephalus (n=22). In addition to the ventricle/brain-index, a number of potential subjective signs of increased intraventricular pressure were recorded and compared between the groups.

Results

The ventricle/brain-index was significantly higher in dogs with relevant hydrocephalus ($p<0.001$) and a threshold value of 0.6 was specified as a discriminator between internal hydrocephalus and ventriculomegaly. Other MR imaging findings associated with clinically relevant hydrocephalus were an elevation of the corpus callosum ($p<0.01$), dorsoventral flattening of the interthalamic adhesion ($p<0.0001$), periventricular edema ($p<0.0001$), dilation of the olfactory recesses ($p<0.0001$), thinning of the cortical sulci ($p<0.0001$) and/or the subarachnoid space ($p<0.0027$) and disruption of the internal capsule adjacent to the caudate nucleus ($p<0.0001$).

Conclusion

A combination of the above mentioned criteria may support a diagnosis of hydrocephalus that requires treatment.

Keywords

Hydrocephalus, Ventriculomegaly, Dog, Intraventricular Pressure, Brain Malformation

Background

One of the ongoing challenges in veterinary neuroradiology is to differentiate clinically relevant hydrocephalus from ventricular enlargement in dogs. In fact, large ventricles are a common incidental finding in brachycephalic dog breeds [1-4] and have been referred to as “ventriculomegaly” to differentiate this finding from relevant internal hydrocephalus. These dogs are considered to be asymptomatic and are not thought to have associated increased intraventricular pressure (IVP) [5-7]. However, there is no threshold level of ventricular volume that discriminates the two conditions [8-11]. Assessment of ventricular size alone is therefore not helpful to evaluate whether neurological signs are a potential consequence of brain damage due to an existing high IVP and ventricular dilation. This is of particular importance because inflammatory/infectious brain disease, which might be present in addition to ventricular enlargement and may lack other specific imaging findings, can remain undetected. Hence, secondary ventriculomegaly is thought to sometimes be misdiagnosed as relevant internal hydrocephalus and interpreted to be the cause of clinical signs in dogs affected by inflammatory/infectious disorders.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the method of choice for the assessment of hydrocephalus in humans [12, 13] and animals [14] and has been used as the primary means of diagnosis for internal hydrocephalus in our institution. Detailed morphological abnormalities indicative of increased IVP beyond ventricular dilation may be identified by means of MRI [15, 16]. The aim of this study was to determine the morphological and morphometric findings indicating a high IVP by documenting their presence in MRI studies of dogs with symptomatic internal hydrocephalus in contrast to dogs with asymptomatic ventriculomegaly and normal dogs.

Material & methods

Animals

The archive of MRI scans at the Justus Liebig University (JLU), Germany, was retrospectively searched for MR image reports including the diagnoses “within normal limits”, “internal hydrocephalus“ and “ventriculomegaly” or “enlarged ventricles”. MRI reports for each series were reviewed by board-certified radiologists. MR imaging had to include sagittal, transverse and dorsal scans of the entire brain. The sex, age and body weight of the dogs at the time of scanning were recorded.

Subjects were divided into the following groups. **Group 1** included 20 dogs, whose brain and ventricles had been determined to be “within normal limits”. **Group 2** included 25 dogs, in which a distension of the lateral cerebral ventricles had been noted as an incidental finding. The presence of ventriculomegaly was based on the following criteria. The majority of dogs have very narrow and slit-like horns of the lateral ventricles. In the finding of large ventricles/ventriculomegaly, the interpreter subjectively noted a greater proportion of the intracranial volume occupied by the lateral ventricles. The closely spaced walls of the temporal horns and/or the olfactory recesses were separated by cerebrospinal fluid (CSF) in these brains and the lacking of a septum pellucidum created a large connection between the first and second ventricle [17]. Dogs in Groups 1 and 2 were examined for diseases not primarily related to the brain, as e.g. intraorbital inflammation, facial nerve paralysis, middle ear disease, etc., or seizures. None of these dogs showed signs of parenchymal changes of the brain. **Group 3** included 22 dogs with internal hydrocephalus and clinical signs of forebrain disease that subsided after implantation of a ventriculoperitoneal shunt.

Approval from the ethics committee of the Justus-Liebig-University was not sought as retrospective studies of images stored in the archive are not subject to ethical review.

Imaging technique

Imaging was performed using a 1.0 Tesla MRI scanner (Phillips Intera Gyroscan, Phillips Healthcare, Hamburg, Germany). Images included sagittal, transverse and dorsal T2-weighted (Turbo Spin Echo, TR: 1900, TE: 108, slice thickness 3 mm) and transverse fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences with three-dimensional Fast Field Echo (FFE) T1-weighted pre- and post-contrast medium

administration (TR: 588, TE: 15, slice thickness 1 mm).

Image analysis

Imaging features indicating a high IVP were reviewed referring to human studies. Furthermore, gross and histopathological examinations of the brain of dogs with naturally occurring as well as experimentally induced hydrocephalus yielded characteristic findings assigned to increased IVP identifiable on MRI scans [18-20]. One PhD student and a board certified neurologist reviewed the MRI studies for the presence of findings associated with internal hydrocephalus for the study groups and controls. The experiments were performed using anonymized and randomized image data sets. The observers were blinded to the breed and diagnosis of the individual dogs. All of the following measurements/interpretations were made by the two observers independently to determine interobserver variability.

Morphological criteria

1. Expansion of the third ventricle represented by flattening of the interthalamic adhesion and a diminished suprasellar cistern [3, 21]. A deformation of the interthalamic adhesion was assumed when it was not distinctly circular on midsagittal plane images (Figure 1 E). Narrowing of the suprasellar cistern was diagnosed in transversal images based on the lateral bulging contours of the hypothalamus diminishing the CSF of the adjacent cistern (Figure 1 B/C).

2. Disruption of the internal capsule adjacent to the caudate nucleus [18]. We assessed T2-weighted dorsal images for the presence of unilateral or bilateral disruption adjacent to the caudolateral pole of the caudate nucleus, leading to separation of this structure from the internal capsule (Figure 2 B).

3. Periventricular edema (PVE) [22-26]. Dorsal and transverse T2-weighted images were reviewed for the presence of high signal intensity within the periventricular white matter complemented by simultaneous hypointensity in T1-weighted sequences and hyperintensity in FLAIR (Figure 2 B/D).

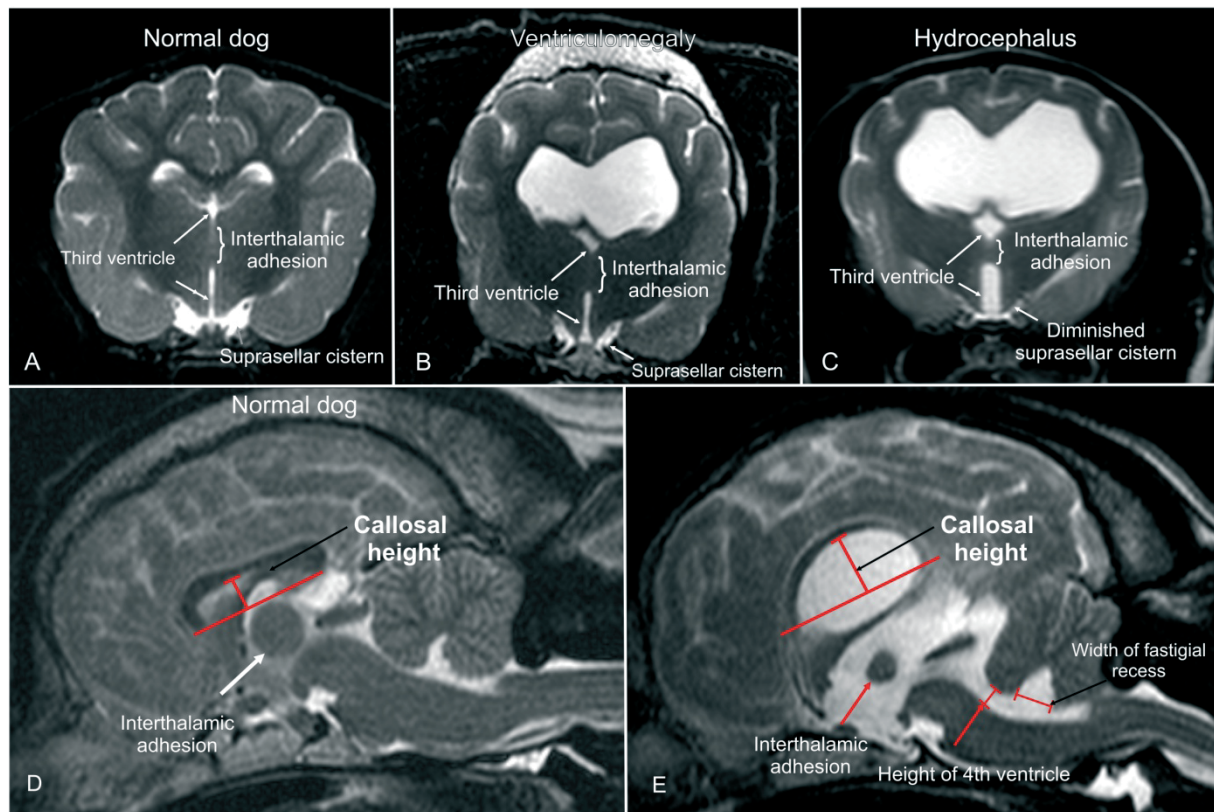


Figure 1 – MRI-signs of increased intraventricular pressure

Transverse (A-C) and sagittal (D, E) T2-weighted MR-images of a normal dog brain (A, D), a dog with ventriculomegaly (B, E) and with internal hydrocephalus (C). The finding of an expanded third ventricle and the measurement of the corpus callosum height (callosal height) and dimensions of the fourth ventricle is demonstrated.

4. Narrowing of cerebral sulci and obliteration of the subarachnoid space around the dorsal convexity of the cerebral hemispheres [13, 20]. The absence of a hyperintense subarachnoid space and/or the presence of narrowed cortical sulci were recorded on transverse T2-weighted images at the level of the interthalamic adhesion (Figure 3 C).

5. Dilation of the olfactory recess(es) [15, 20, 27]. Transverse and dorsal T2-weighted images were evaluated for the presence of a hyperintense signal (CSF) within the olfactory bulb continuous with the frontal horns of the lateral ventricles (Figure 2C).

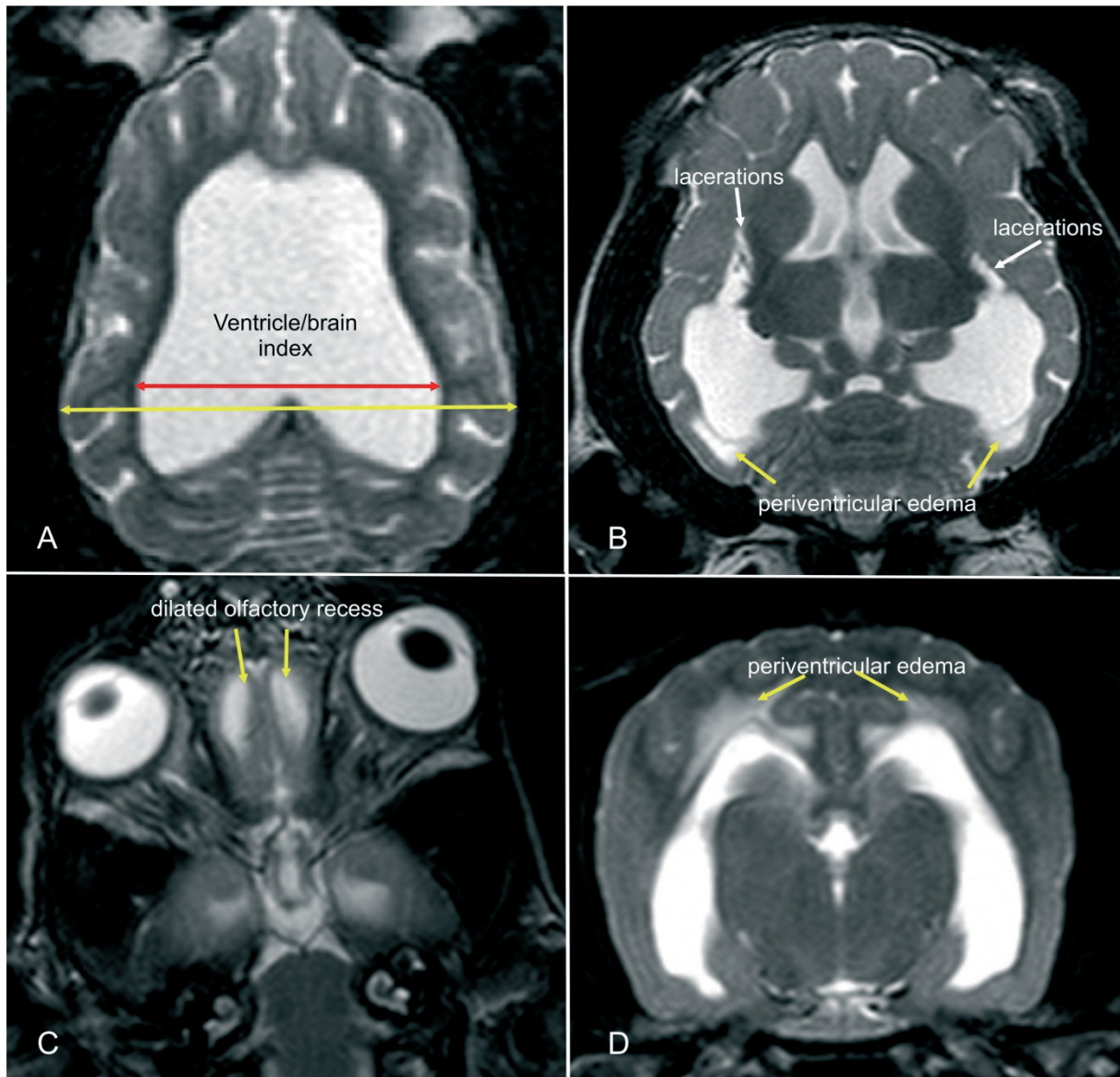


Figure 2 – MRI-signs of increased intraventricular pressure

Dorsal (A-C) and transverse (D) MR-images of dogs with internal hydrocephalus showing signs of increased intraventricular pressure (IVP). The amount of distension is measured by the ventricle/brain-index (A). The IVP leads to dilation of the olfactory recesses (C). Periventricular edema occurs if the intraventricular pressure exerts the compliance of the brain parenchyma (D). This can also lead to lacerations of the white matter adjacent to the caudate nucleus (B).

6. Presence of cerebellar deviation [19, 28, 29]. A cerebellar deviation was considered when the cerebellum protruded to the level of or through the foramen magnum [30].

Morphometric criteria

1. Corpus callosum angle (callosal angle) [12, 16, 31]. The callosal angle describes the angle between the corpus callosum as the center and the dorsomedial internal surfaces of the lateral ventricles as angle legs on a transverse MR image. We determined it in analogy to human patients on T2-weighted images at the level of the pituitary gland (Figure 3 D-F).

2. Corpus callosum height (callosal height) [32-34]. The elevation of the corpus callosum was measured in the midsagittal image using a straight line connecting the splenium and rostrum (callosal line [33]) and a perpendicular line to the dorsal-most extension of the body of the corpus callosum (Figure 1 D/E).

3. Ventricle/brain (VB)-index. The ventricle/brain index was evaluated on dorsal T2 images. The VB-index was defined as the maximum continuous distance between the internal borders of the ventricles divided by the maximum width of the brain parenchyma in the same image (Figure 2A).

4. Expansion of the fourth ventricle [20, 35, 36]. In normal dogs, the cerebellum is in contact with the medulla in midsagittal images. The height of the fourth ventricle was determined on a T2-weighted midsagittal plane image at its widest extension in the dorso-ventral direction. Additionally, the width of the fastigial recess was determined at its widest extension in the rostro-caudal direction (Figure 1E).

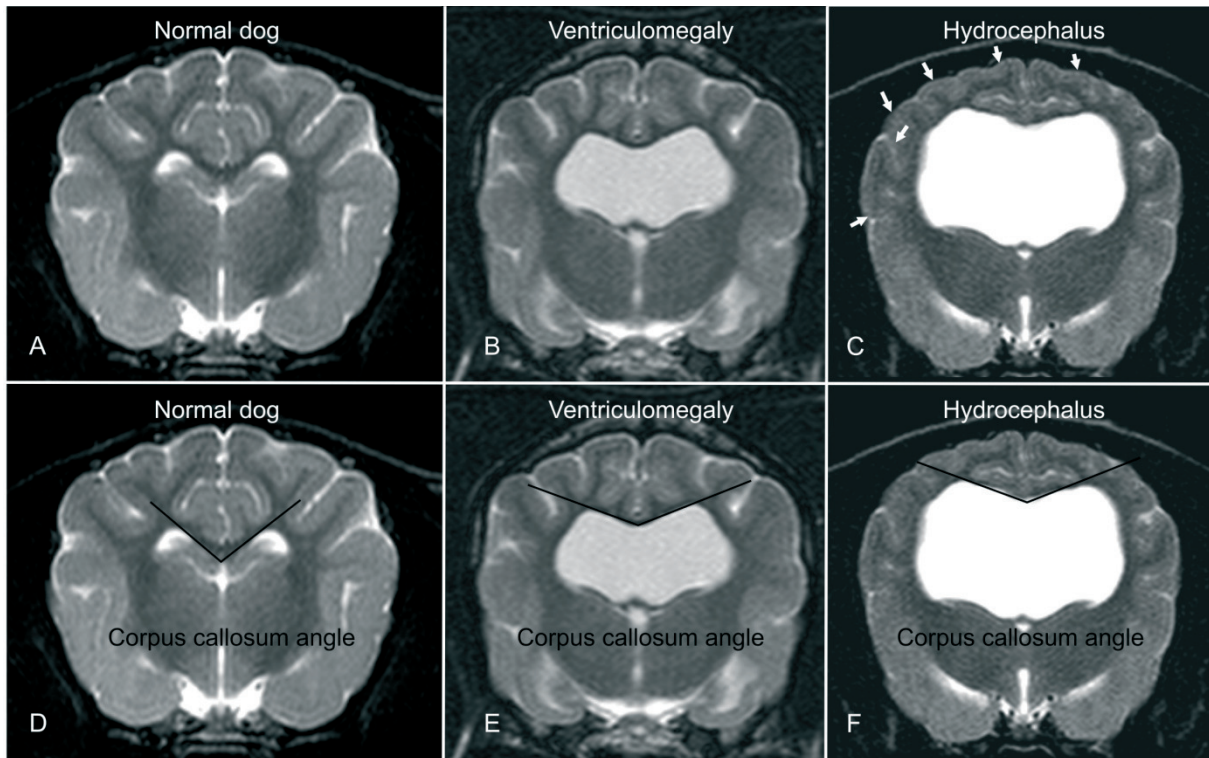


Figure 3 – MRI-signs of increased intraventricular pressure

Transverse MR-images of a normal dog (A, D) and a dog with ventriculomegaly (B, E) and internal hydrocephalus (C, F). The finding of a compressed subarachnoid space (white arrows, C) and the measurement of the corpus callosum angle is demonstrated.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the statistical software package BMDP [37]. With respect to Groups 2 and 3, for each of the qualitative criteria, the statistical significance of the differences between these groups was assessed by considering the two-way frequency table and by performing the Chi-square test for homogeneity or Fisher's exact test depending of the size of the smallest expected value in the table. These tests were not performed incorporating the normal group since, by definition, these criteria do not occur.

For the quantitative criteria, the linear relationship to body weight was verified by regression analysis and scatterplots. The deviation from the normal distribution was checked using the normal probability plot of the model residuals (Q-Q-plot) for each variable. Subsequently, a one-way analysis of covariance was performed for each of the individual criteria to include the influence of the body mass and the groups' influence on the means of the measured quantities simultaneously. Variables with a dependence on body weight were calculated for the adjusted group means. If there were global significant differences in the mean values between the groups, a pairwise comparison of group means by the Student-Newman-Keuls test was performed. The parameters expansion of the fourth ventricle and callosal height were logarithmically transformed throughout the analysis because the distribution of their values was skewed to the right. In all statistical test procedures, a significance level of $p=0.05$ was used.

The V/B index was only calculated for Groups 2 and 3. As a dependence on body weight was not present for the V/B-index, the group comparison was performed using a simple t-test for independent samples. For the estimation of a threshold value, a parametric reference interval calculation was subsequently performed [38]. In addition, the upper 95% confidence margin was determined for Group 2. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed in order to optimize the selection of the cut-off value to achieve maximal sensitivity and specificity.

The precision of the interrater variability of the quantitative findings was determined using Bland-Altman analysis to compare the differences between the first and second measurements of each dog. The differences between the two measurements were then plotted against the average (mean) of the two measurements. Good reproducibility was assumed when 95% of the differences were within two standard

deviations. Interrater variability of the qualitative findings was assessed using kappa statistics.

Results

Animals

Information regarding the breed, bodyweight, age, gender and indication for MRI/final diagnosis of all dogs are summarized in Additional file 1.

Analysis of morphological criteria

All qualitative criteria were found to differ significantly between Groups 2 and 3, except for cerebellar deviation. Expansion of the third ventricle, as represented by deformation of the interthalamic adhesion, was significantly more frequent in dogs with a relevant hydrocephalus ($p < 0.0001$). The same applies for the presence of periventricular edema ($p < 0.0001$) and dilation of the olfactory recess(es) ($p < 0.0001$), both of which were only present in dogs with hydrocephalus. Thinning of the cerebral sulci ($p < 0.0001$) and thinning of the subarachnoid space ($p = 0.0027$) as well as disruptive lesions of the internal capsule adjacent to the caudate nucleus ($p < 0.0001$) were also found exclusively in the hydrocephalic group. A kappa value of 1 revealed excellent interobserver agreement.

Analysis of the quantitative criteria

The mean V/B-index was 0.54 (range: 0.44-0.65) in the dogs with ventriculomegaly (Group 2) and 0.73 (range 0.58-0.92) in the dogs with hydrocephalus (Group 3), which represents a significant difference between these groups ($p < 0.001$). The upper 95% reference limit for the V/B-index between ventriculomegaly and hydrocephalus was calculated to be 0.62. In order to further optimize sensitivity and specificity, ROC analysis was performed and an optimal cut-off value of 0.605 was calculated. At a cut-off value of 0.605 for sensitivity and a specificity of 92% were determined.

The callosal height in group one (normal dogs) ranged from 3.7 mm to 7.3 mm with a

mean of 5.2 mm. In Group 2 (ventriculomegaly), it ranged from 5.0 mm to 13.7 mm (mean 8.7), and in Group 3 (hydrocephalus) from 6.6 mm to 23.5 mm (mean 12.6 mm). The mean values were significantly different between all groups ($p < 0.01$).

ANCOVA revealed a significant influence of body weight on this value ($p = 0.001$). Therefore, the values were related to the adjusted means of the body weight of all groups. Differences between all groups remained significant. Adjusted means of callosal height were significantly higher in dogs with ventriculomegaly than in normal dogs ($p < 0.01$) and significantly higher in hydrocephalus dogs compared to the ventriculomegaly group ($p < 0.01$). The 95% reference limits for callosal height can be calculated for dogs with different body weights using the following equation:

$$10.2 \times 10^{0.006 \times BW}$$

No statistically significant difference could be detected between dogs with hydrocephalus (Group 3) and those with enlarged ventricles (Group 2) regarding the corpus callosum angle ($p = 0.961$). However, both groups differed significantly from the normal group ($p < 0.01$). Body weight did not affect this measurement value.

Expansion of the fourth ventricle in normal dogs differed significantly from dogs with ventriculomegaly ($p < 0.05$) and dogs with hydrocephalus ($p < 0.01$), but there was no significant difference between the ventriculomegaly and the hydrocephalus group ($p = 0.842$). Body mass is suspicious to affect this measurement value ($p = 0.064$).

Width of the fastigial recess revealed no significant difference between dogs of each group ($p = 0.879$). Body weight did not affect this measurement value.

The assessment of repeatability is shown in Figure 4. 95% of the differences between the first and second measurement are less than ± 2 standard deviations (SD's) from the mean difference. The Bland-Altman analysis revealed significant agreement between the raters.

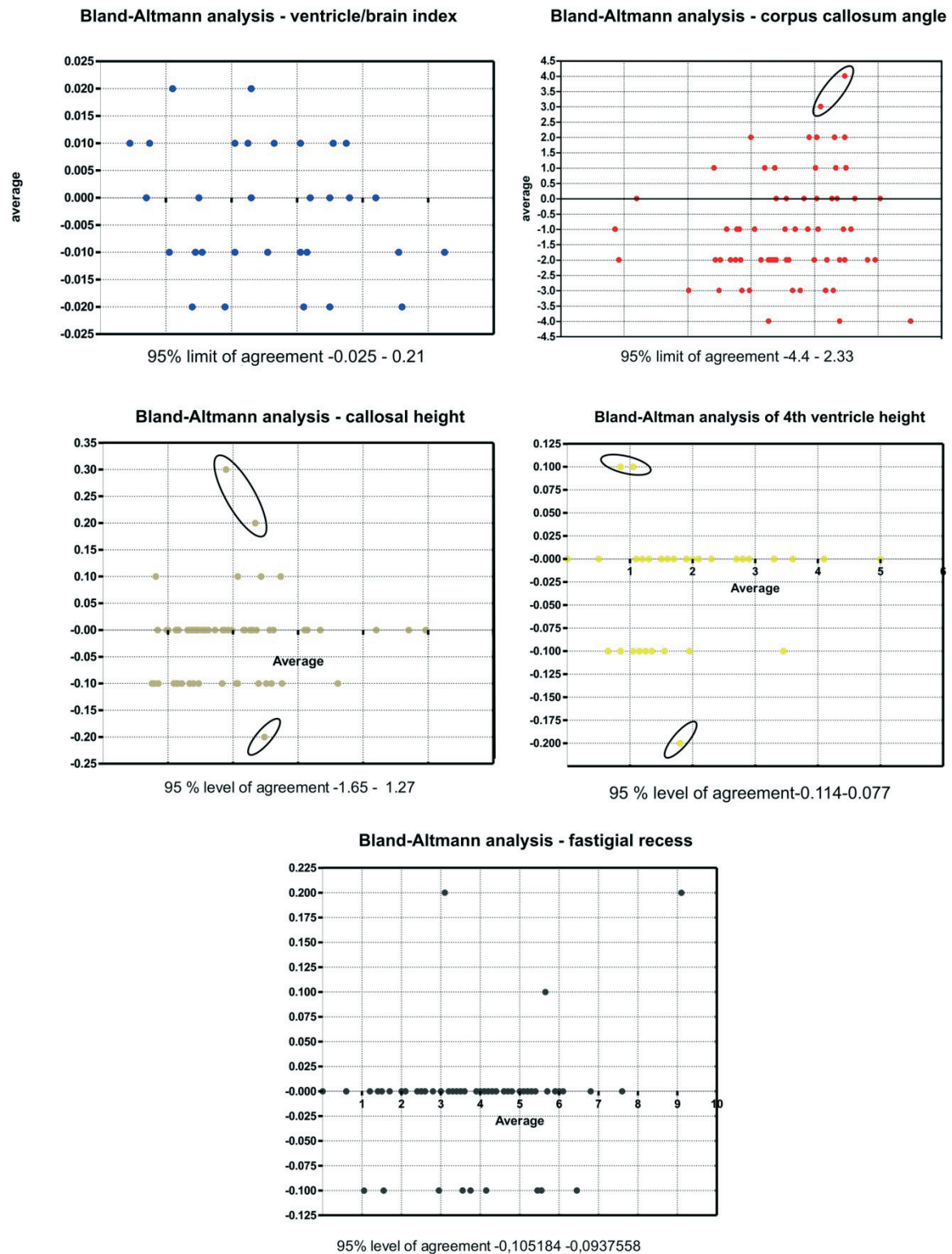


Figure 4 – Repeatability analysis

Graphical presentation of the comparison of two measurements of the quantitative measurements in Bland-Altman plots. The differences between the two measurements are plotted against the averages of the differences. 95% of all differences are within two standard deviations representing an excellent repeatability. Outliers are marked with a black rim.

Discussion

In certain clinical situations, the diagnosis of hydrocephalus may be difficult to establish, particularly in small brachycephalic dog breeds that tend to have relatively larger ventricles in comparison to mesaticephalic dogs [8,39]. Ventricular enlargement may also be characteristic of other neurodegenerative diseases and normal aging in dogs [40]. Mere determination of the ventricular volume was previously not successful in identifying clinically relevant hydrocephalus [7,8]. The identification of clinically relevant ventricular distension is extremely important for the indication for CSF shunting. We have seen a number of dogs with neurological signs, which have been referred to our hospital for ventriculo-peritoneal shunting, in which a diagnosis of internal hydrocephalus was made based on the finding of ventricular enlargement alone. CSF examination, however, often revealed idiopathic inflammatory diseases (necrotizing encephalitis), which primarily require medical treatment. Inflammatory brain diseases may easily be overlooked, and large ventricles can be easily misinterpreted as the underlying cause for present neurological signs in those dogs. Therefore, we aimed to identify further characteristic morphological changes using MRI studies of the dog's brain related to an assumed increase in intraventricular pressure. Our results show that morphological differences exist between hydrocephalus and ventriculomegaly, which might be useful in the differentiation of these two entities.

The findings in the hydrocephalus group indicate parenchymal changes based on pressure forces on the parenchyma. The gradual expansion of the ventricular system follows a predetermined sequence, starting with the temporal horn of the lateral ventricles. Subsequently, the remainder of the lateral ventricles expands, followed by the fourth ventricle [20]. The third ventricle is the last one to show distension. It has been proposed that periventricular white matter of the ventricles is exposed to expansive stress, especially in the region of the ventricular horns. At the same time, expansion of the ventricles leads to compressive forces on the thalamus, rendering high pressures mandatory in order to expand the thalamus that surrounds the third ventricle [41]. In human neuroradiology, dilation of the third ventricle has been shown to indicate a high pressure gradient between the ventricle and the ventral subarachnoid spaces (interpeduncular cistern and hypophyseal cistern). Such a finding serves as a major indication for third ventriculostomy in children [42] and might also prove useful for canine patients in the future.

There are many ways of measuring relative ventricular size in human medicine, using linear ratios, area and volumetric measurements [43]. The most common measurement is the Evans' index that describes the ratio of the transverse diameter of the anterior horns (rostral horns in dogs) of the lateral ventricles to the largest diameter of the brain in humans. Evans' index has also been used to measure the ratio between the lateral ventricles and brain parenchyma in hydrocephalic dogs. However, it has been found to underestimate the degree of ventricular distension [44]. Other measurements estimating the relation between frontal horn diameter and brain parenchyma have been used on different levels and image planes in the dog brain using different imaging modalities [7, 9, 44-49]. Only one study found a significant difference between dogs with ventriculomegaly and hydrocephalus [46]. As mentioned above, experimental studies have shown that the temporal horns of the ventricles dilate first in dogs, followed by other parts of the ventricle [20]. This was also reported in children [50] and in mathematical models of hydrocephalus using finite element analysis [41]. The maximum continuous extension from one ventricle to the other was measured in temporal horns in our study rather than classical measurement of the frontal horns based on Evans' method, which may explain the significant results of our study in contrast to those of previous studies. Further studies with three-dimensional-morphometric measurements are needed to determine whether our VB-index might underestimate ventricular distension as well.

Platt and Garosi [15] described dilation of the olfactory recess to be suggestive of increased IVP. Dilation of the olfactory bulb cavity was also noted in experimentally induced hydrocephalus [20, 28]. It was interpreted as transmission of high pressure from the frontal horns to the normally non-expanded recesses that occurs only in late stages of increased IVP.

Changes in the appearance of the corpus callosum have been reported in human patients with hydrocephalus. Structural changes due to high intraventricular pressure include stretching and upward displacement of the body of the corpus callosum and concurrent downward depression of the fornix in humans [33-35]. This was also found in dogs with experimental hydrocephalus [20]. Demyelination of the callosal axons has been suggested to be the underlying cause of increased compliance of the commissural fibers, leading to the upward bowing of the corpus callosum with increased pressure [49]. Other than the parenchyma surrounding the lateral ventricles, the corpus callosum is situated beneath the rigid falx. The connective

tissue of this structure exerts additional resistance against the expanding ventricle and higher pressures are needed to elevate the corpus callosum.

The corpus callosum angle reflects dorsal distension of the dilated lateral ventricles [16]. In human medicine, a callosal angle of less than 90° is a criterion for the identification of high intraventricular pressure [12]. Virhammar et al. [31] showed that patients with a smaller callosal angle are more likely to respond to shunting, both clinically and with reconstitution of the cerebral parenchyma. To our knowledge, the callosal angle has not been measured in canine patients before. There were no significant differences between the callosal angles of dogs with ventriculomegaly and those with hydrocephalus. This might be related to the high callosal height in the hydrocephalus group. Moving the center of the angle (i.e. the corpus callosum) upwards automatically leads to a wider angle in these dogs, which can explain the lack of difference between the groups.

Focal periventricular white matter edema has been attributed to the transependymal absorption of cerebrospinal fluid that follows the pressure gradient from the ventricle to the parenchyma [51-53]. Another interpretation describes PVE as areas with restricted absorption capacities for extracellular water that flows from the parenchyma towards the ventricles [54]. This has been found in acute and subacute phases of human hydrocephalus [55], experimental hydrocephalus in dogs [22-24] as well as in idiopathic hydrocephalus [26]. Water diffusion within periventricular white matter has been found to be highly dependent on age in children and the diffusion capacity dramatically decreases with normal brain maturation [56]. Although the median age is lower in the hydrocephalus group, both groups include immature and mature dogs, which is why early age does not seem to be a prerequisite for the occurrence of PVE.

Expansion of the ventricles can cause compression of the cortical subarachnoid CSF space [53, 57], also leading to decreased space within the sulci. This finding has been seen in hydrocephalic humans [13] and animals [20]. High pressure in the ventricles and low pressure in the subarachnoid space (SAC) are prerequisites for a constricted CSF space. The pressure from the ventricular system has been reported to not be transmitted homogeneously over the entire surface of the brain hemispheres, but primarily into the dorsolateral direction [58, 59]. Due to this fact, we examined the SAC and the sulci on the cerebral convexity on the level of the

interthalamic adhesion for consistency.

A disrupted ependymal lining and formation of false diverticula have been found in human patients with severe hydrocephalus [54], as well as in dogs [60,61]. Stretching and eventual destruction of the internal capsule adjacent to the caudate nucleus was observed as a consequence of overpressure in experimental [20] and naturally occurring hydrocephalus in dogs [18].

The determination of the presented qualitative changes of the brain parenchyma should be assumed to be a subjective method and may be less accurate than quantitative methods. However, we were able to show that simple visual evaluation has a high interrater agreement.

In dogs, skull and brain size and morphology differ between brachycephalic and mesaticephalic breeds. In brachycephalic dogs, growth reduction of the skull base has been documented [62], which has a potential influence on the morphology of the brain stem and the measured distances in this area as well. Breed-specific values are necessary to use the same parameters as in humans. For this reason, we decided to confine our analysis to a simple assessment of the third ventricle based on the shape of the interthalamic adhesion. A deformation of the interthalamic adhesion has been identified in dogs with high intraventricular pressure and was also interpreted as a sign of third ventricular distention due to overpressure [3, 20, 21].

The distension of the cerebral ventricles and with it the whole forebrain can lead to caudal deviation of other brain regions [63]. Deviation of the cerebellum through the foramen magnum has been described in the development of experimental hydrocephalus [19, 28, 29] as well as in naturally occurring hydrocephalus [64]. However, the impression of cerebellar deviation can be found in a number of small brachycephalic dog breeds, even with normal ventricles, which explain the lack of significance of this finding. Enlargement of the fourth ventricle has been described in human hydrocephalus [55], and fourth ventricle dimensions are significantly larger in human patients with intraventricular overpressure. Dilation of the fourth ventricle has also been observed in animals with experimental communicating hydrocephalus [20,35,36]. The reasons behind the lack of a difference between the groups concerning this finding remain undetermined.

It is widely assumed that elevated pressure is a direct result of an impaired CSF flow

from the ventricles to its point of absorption [54, 57, 63, 65]. This leads to a progressive destruction of white matter in dogs as a consequence of high IVP, which has been thought to not be present in ventriculomegaly. However both dogs with ventriculomegaly and hydrocephalus were significantly different from normal dogs for most of the quantitative MRI findings that we examined. Based on these rather gradual than principal differences, it would be unsound to assume that ventriculomegaly is not a consequence of overpressure. Long-term studies measuring IVP in dogs with dilated ventricles are needed. Accumulation of CSF and distension of the ventricles might occur very slowly in dogs with ventriculomegaly, giving the brain time to adapt to changes in periventricular perfusion and other pathological changes. It is reasonable to expect that the degree of intraventricular pressure determines the speed and severity of parenchymal injury and thereby functional brain deficits. Moderately increased pressure or intermittently high intraventricular CSF pressure might produce temporary phases of ischemia in the periventricular white matter. The chronic cumulative effects of these ischemic events could produce very slowly progressing periventricular tissue atrophy. Although raised IVP might cause slowly progressing tissue damage, this does not necessarily produce clinical signs. Signs of dementia, such as those found in humans, might also pass unnoticed in a classical neurological examination. The clinical use of the identified imaging findings must be judicious. Although some parameters revealed a clear cut-off, it is likely that the combination of all these measurements may yield a better evaluation about high intraventricular pressure using morphological MRI. A more detailed classification of canine hydrocephalus and the clear discrimination of the underlying causes are required to confirm their usefulness in each individual dog.

Conclusion

A V/B-index greater than 0.6 together with an elevated corpus callosum and the presence of a deformed intermediate mass, periventricular edema, dilation of the olfactory recess, thinning of the sulci and/or the subarachnoid space or disruption of the internal capsule adjacent to the caudate nucleus are highly suspicious for clinically relevant dilation of the lateral cerebral ventricles due to increased IVP.

Abbreviations

ANCOVA: Analysis of covariance; CSF: Cerebrospinal fluid; FFE: Fast field echo; FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery; IVP: Intraventricular pressure; JLU: Justus Liebig University; MRI: Magnetic resonance imaging; PVE: Periventricular edema; ROC: Receiver operating characteristic; SAC: Subarachnoid space; SD: Standard deviation; V/B-index: Ventricle/brain-index.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

All authors helped to draft the manuscript and participated in its design. SL collected the data for the study and drafted the manuscript. MJS and SL analyzed the data. KF performed the statistical analysis of the data. NO participated in the design of the study. MK participated in its design and coordination. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank Marion Sparenberg and Andreas Schaubmar for their helpful feedback throughout the project and Dr. Bastian Laubner for the critical revision of the manuscript.

References

1. Driver CJ, Chandler K, Walmsley G, Shihab N, Volk HA: **The association between Chiari-like malformation, ventriculomegaly and seizures in cavalier King Charles spaniels.** Vet J 2013, **195**(2):235-7.
2. Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU, Targett MP: **Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-like malformations.** Vet Rec 2003, **153**(9):260-3.
3. Ryan CT, Glass EN, Seiler G, Zwingenberger AL, Mai W: **Magnetic resonance imaging findings associated with lateral cerebral ventriculomegaly in English bulldogs.** Vet Radiol Ultrasound 2014, **55**(3):292-9.
4. Vite CH, Insko EK, Schotland HM, Panckeri K, Hendricks JC: **Quantification of ventricular volume in English bulldogs.** Vet Radiol Ultrasound 1997, **38**(6):437-43.
5. Bagley RS, Gavin PR, Holmes SP: **Veterinary Clinical Magnetic Resonance Imaging: Diagnosis of Intracranial Disease.** In: Practical Small Animal MRI. Ames: Wiley-Blackwell; 2009:23-123.
6. Hecht S: **Brain.** In: Veterinary Computed Tomography. Edited by Schwarz T, Saunders J. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011:185-196.
7. Hudson JA, Simpson ST, Buxton DF, Cartee RE, Steiss JE: **Ultrasonographic diagnosis of canine hydrocephalus.** Vet Radiol Ultrasound 1990, **31**(2):50-58.
8. Esteve-Ratsch B, Kneissl S, Gabler C: **Comparative evaluation of the ventricles in the Yorkshire terrier and the German Shepherd dog using low-field MRI.** Vet Radiol Ultrasound 2001, **42**(5):410-3.
9. Rivers WJ, Walter PA: **Hydrocephalus in the dog: utility of ultrasonography as an alternate diagnostic imaging technique.** J Am Anim Hosp Assoc 1992, **28**: 333-343.
10. Vullo T, Korenman E, Manzo RP, Gomez DG, Deck MDF, Cahill PT: **Diagnosis of cerebral ventriculomegaly in normal adult beagles using quantitative MRI.** Vet Radiol Ultrasound 1997, **38**(4):277-81.
11. De Haan CE, Kraft SL, Gavin PR, Wendling LR, Griebenow ML: **Normal variation in size of the lateral ventricles of the Labrador Retriever dog as assessed by magnetic resonance imaging.** Vet Radiol Ultrasound 1994, **35**(2):83-86.

12. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M et al.: **Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition.** Neurol Med Chir 2012, **52**(11):775-809.
13. Kartal MG, Algin O: **Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: an update.** Insights Imaging 2014, **5**(4):531-41.
14. Leigh EJ, Mackillop E, Robertson ID, Hudson LC: **Clinical anatomy of the canine brain using magnetic resonance imaging.** Vet Radiol Ultrasound 2008, **49**(2):113-21.
15. Platt S, Garosi L: **Hydrocephalus.** In: Small Animal Neurological Emergencies. London: Manson Publishing Ltd / The Veterinary Press; 2012:116-7.
16. Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Uemura T, Yoshikawa T, Mori E: **Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus.** Eur Radiol 2008, **18**(11):2678-83.
17. Thomas WB. **Hydrocephalus in dogs and cats.** Vet Clin North Am Small Anim Pract 2010, **40**(1):143-59.
18. Wünschmann A, Oglesbee M: **Periventricular changes associated with spontaneous canine hydrocephalus.** Vet Pathol 2001, **38**:67-73.
19. Yamada H, Yakota A, Haratake J, Horie A: **Morphological study of experimental syringomyelia with kaolin-induced hydrocephalus in a canine model.** J Neurosurg 1996, **84**(6):999-1005.
20. McAllister JP II, Cohen MI, O'Mara KA, Johnson MH: **Progression of experimental infantile hydrocephalus and effects of ventriculoperitoneal shunts: an analysis correlating magnetic resonance imaging with gross morphology.** Neurosurgery 1991, **29**(3):329-40.
21. Mackillop E: **Magnetic resonance imaging of intracranial malformations in dogs and cats.** Vet Radiol Ultrasound 2011, **52**(Suppl 1):42-51.
22. Deo-Narine V, Gomez DG, Vullo T, Manzo RP, Zimmermann RD, Deck MD, Cahill PT: **Direct in vivo observation of transventricular absorption in the hydrocephalic dog using magnetic resonance imaging.** Invest Radiol 1994, **29**(3):287-93.
23. Murata T, Handa H, Mori K, Nakando Y: **The significance of periventricular lucency on computed tomography: experimental study with canine hydrocephalus.** Neuroradiology 1981, **20**(5):221-7.

24. Drake JM, Potts DG, Lemaire C: **Magnetic resonance imaging of silastic-induced canine hydrocephalus.** Surg Neurol 1989, **31**(1):28-40.
25. McAllister JP II, Chovan P: **Neonatal hydrocephalus. Mechanisms and consequences.** Neurosurg Clin N Am 1998, **9**(1):73-93.
26. De Stefani A, de Risio L, Platt SR, Matiassek L, Lujan-Feliu-Pascual A, Garosi LS: **Surgical technique, postoperative complications and outcome in 14 dogs treated for hydrocephalus by ventriculoperitoneal shunting.** Vet Surg 2011, **40**(2):183-91.
27. Kim J-H, Jeon H-W, Woo E-J, Park H-M: **Dilation of the olfactory bulb cavity concurrent with hydrocephalus in four small breed dogs.** J Vet Sci 2009, **10**(2):173-5.
28. Williams B: **Experimental communicating syringomyelia in dogs after cisternal kaolin injection. Part 2. Pressure Studies.** J Neurol Sci 1980, **48**:109-122.
29. Millen JW: **Experimental hydrocephalus.** Proc R Soc Med 1956, **49**(12):980-82.
30. Rusbridge C, MacSweeny JE, Davies JV, Chandler K, Fitzmaurice SN, Dennis R, Cappello R, Wheeler SJ: **Syringohydromyelia in cavalier King Charles spaniels.** J Am Anim Hosp Assoc 2000, **36**:34-41.
31. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson E-M: **The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.** J Neurosurg 2014, **120**(1):178-84.
32. El Gammal T, Allen MB Jr, Brooks BS, Mark EK: **MR evaluation of hydrocephalus.** AJR Am J Roentgenol 1987, **149**(4):807-13.
33. Segev Y, Metser U, Beni-Adani L, Elrau C, Raider-Groswasser II, Constantini S: **Morphometric study of the midsagittal MR imaging plane in cases of hydrocephalus and atrophy and in normal brains.** AJNR Am J Neuroradiol 2001, **22**(9):1674-9.
34. Hofmann E, Becker T, Jackel M, Metzner D, Schneider M, Meixensberger J, Reichmann H: **The corpus callosum in communicating and noncommunicating hydrocephalus.** Neuroradiology 1995, **37**(3):212-8.
35. Wagshul ME, McAllister JP, Rashid S, Li J, Egnor MR, Walker ML, Yu M, Smith SD, Zhang G, Chen JJ, Benveniste H: **Ventricular dilation and elevated aqueductal pulsations in a new experimental model of communicating hydrocephalus.** Exp Neurol 2009, **218**(1):33-40.

36. James AE Jr, Flor WJ, Bush M, Merz T, Rish BL: **An experimental model for chronic communicating hydrocephalus.** J Neurosurg 1974, **41**(1):32-7.
37. Dixon WJ: **BMDP statistical software manual.** Vol 1, 2 and 3. Berkley, Calif: University of California Press; 1993.
38. Ackermann H. **Sind 'R+-2s'-Bereiche nützliche diagnostische Hilfsmittel?** Med Welt 1983, **34**(7):212-5.
39. Frauchiger E, Frankhauser R: **Vergleichende Neuropathologie des Menschen und der Tiere.** Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag; 1957:44-7.
40. Su MY, Head E, Brooks WM, Wang Z, Muggenburg BA, Adam GE, Sutherland R, Cotman CW, Nalcioğlu O: **Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging.** Neurobiol Aging 1998, **19**:479-485.
41. Peña A, Bolton MD, Whitehouse H, Pickard JD: **Effects of brain ventricular shape on periventricular biomechanics: a finite-element analysis.** Neurosurgery 1999, **45**(1):107-16.
42. Kehler U, Regelsberger J, Gliemroth J, Westphal M: **Outcome prediction of third ventriculostomy: a proposed hydrocephalus grading system.** Minim Invasive Neurosurg 2006, **49**(4):238-43.
43. Van Horn JD, McManus IC: **Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle:brain ratio (VBR).** Br J Psychiatry 1992, **160**:687-97.
44. McAllister JP II, Chovan P, Steiner CP, Johnson MJ, Ayzman I, Wood AS, Tkach JA, Hahn JF, Luciano MG: **Differential ventricular expansion in hydrocephalus.** Eur J Pediatr Surg 1998, **8**(Suppl 1):39-42.
45. Spaulding KA, Sharp NJH: **Ultrasonographic imaging of the lateral cerebral ventricles in the dog.** Vet Radiol Ultrasound 1990, **31**(2):59-64.
46. Saito M, Olby NJ, Spaulding KA, Munana K, Sharp NJH: **Relationship among artery resistance index, degree of ventriculomegaly, and clinical signs in hydrocephalic dogs.** Vet Radiol Ultrasound 2003, **44**(6):687-94.
47. Kii S, Uzuka Y, Taura Y, Nakaichi M, Takeuchi A, Inokuma H, Onishi T: **Magnetic resonance imaging of the lateral ventricles in beagle-type dogs.** Vet Radiol Ultrasound 1997, **38**(6):430-3.
48. Nykamp S, Scrivani P, deLahunta A, Yu-Speight A, Riis R: **Chronic subdural hematomas and hydrocephalus in a dog.** Vet Radiol Ultrasound 2001, **42**(6):511-4.

49. Cardoso EJR, Lachat JJ, Lopes LS, Santos AC, Colli BO: **Changes caused by hydrocephalus, induced by kaolin, in the corpus callosum of adult dogs.** Acta Cir Bras 2011, **26**(Suppl 2):8-14.
50. Fletcher JM, McCauley SR, Brandt ME, Bohan TP, Kramer LA, Francis DJ, Thorstad K, Brookshire BL: **Regional brain tissue composition in children with hydrocephalus. Relationships with cognitive development.** Arch Neurol 1996, **53**(6):549-57.
51. Haberl H, Michael T, Thomale UW: **Hydrocephalus.** Pädiatrie update 2007, **1**(2.Jahrgang):25-44.
52. Zimmerman RD, Fleming CA, Lee BCP, Saint-Louis LA, Deck MDF: **Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance.** AJR Am J Roentgenol 1986, **146**(3):443-50.
53. Matsumae M, Kikinis R, Morocz I, Lorenzo AV, Albert MS, Black PMcL, Jolesz FA: **Intracranial compartment volumes in patients with enlarged ventricles assessed by magnetic resonance-based image processing.** J Neurosurg 1996, **84**(6):972-81.
54. Del Bigio MR: **Neuropathological changes caused by hydrocephalus.** Acta Neuropathol 1993, **85**(6):573-85.
55. Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Cruess JV: **Hydrocephalus.** In: Clinical Magnetic Resonance Imaging. 2nd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 1646-55.
56. Volpe JJ: **Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects.** In: Neurology of the newborn. 5th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. p. 400-480.
57. Rekate HL, Nadkarni TD, Wallace D: **The importance of the cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus.** J Neurosurg Pediatr 2008, **2**(1):1-11.
58. Nagashima T, Tamaki N, Matsumoto S, Horwitz B, Seguchi Y: **Biomechanics of hydrocephalus: a new theoretical model.** Neurosurgery 1987, **21**(6):898-904.
59. Sasaki M, Honda S, Yuasa T, Iwamura A, Shibata E, Ohba H: **Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI.** Neuroradiology 2008, **50**(2):117-22.

- 60.Sahar A, Hochwald GM, Kay WJ, Ransohoff J: **Spontaneous canine hydrocephalus: cerebrospinal fluid dynamics.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 1971, **34**(3):308-15.
- 61.Summers BA, Cummings JF, De Lahunta A: **Malformations of the central nervous system.** In: Veterinary neuropathology. St. Louis: Mosby 1995. p. 68-94.
- 62.Schmidt MJ, Neumann AC, Amort KH, Failing K, Kramer M: **Cephalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniels.** Vet Radiol Ultrasound 2011, **52**(4):436-40.
- 63.De Lahunta A, Glass EN: **Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus.** In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurologie. 3rd edition. St. Louis: Saunders; 2009.
- 64.Braund KG: **Clinical Syndromes in Veterinary Neurology.** 2nd edition. St. Louis: Mosby; 1994:113-4.
- 65.Ransohoff J, Shulman K, Fishman RA: **Hydrocephalus: A review of etiology and treatment.** J Pediatr 1960, **56**:399-411.

Group 1	Breed	Bodyweight	Age	Gender	Indication for MRI/Final diagnosis
1	Yorkshire Terrier	8,8kg	8 years	male neutered	Cardiac symptoms
2	Pekingese	6,3kg	5 month	male	Pelvic limb weakness
3	French Bulldog	13,9kg	1 year	male neutered	Low frustration tolerance
4	Mixed breed	9,9kg	5 years	male neutered	Cardiac symptoms
5	Poodle	8kg	7 years	male	Idiopathic vestibular syndrome
6	English Cocker Spaniel	13,2kg	10 years	male	Deafness
7	French Bulldog	14,2kg	9 years	male neutered	Idiopathic epilepsy
8	Miniature Schnauzer	8,3kg	6 years	female	Idiopathic epilepsy
9	Bolognese	4,4kg	1 year	male neutered	Idiopathic epilepsy
10	Chinese Crested Dog	6,3kg	6 years	male	Retrobulbar abscess
11	Basset	26,5kg	7 years	female neutered	Idiopathic tremor
12	Staffordshire Bullterrier	35,6kg	10 years	male	Trigeminal nerve neuritis
13	Boxer	25,7kg	6 years	male	Retrobulbar abscess
14	Bulterrier	18kg	3 years	male	Great excitability
15	American Staffordshire Terrier	20,2kg	1 year	female	Idiopathic epilepsy
16	Dobermann Pinscher	33kg	5 years	male	Idiopathic epilepsy
17	Poodle	20,2kg	10 years	female neutered	Idiopathic epilepsy
18	Labrador Retriever	45kg	9 years	male neutered	Anxiety
19	Siberian Husky	26,8kg	7 years	female neutered	Idiopathic epilepsy
20	Eurasier	30,9kg	7 years	male	Breeding selection for Dandy Walker Syndrome (unaffected)
Group 2					
1	Pug	10kg	3 years	female	Brachycephalic airway syndrome
2	Pug	7,9kg	4 years	female	Fracture C2
3	Boxer	27kg	10 month	female	Intraorbital inflammation
4	Boxer	33kg	4 years	male	Idiopathic vestibular syndrome
5	Beagle	11kg	1 year	male	Pain of undetermined origin
6	French Bulldog	13,3kg	9 years	male	Brachycephalic syndrome
7	Boxer	35kg	6 years	male	Idiopathic vestibular syndrome
8	Boxer	38kg	7 years	male neutered	Idiopathic vestibular syndrome
9	Boxer	32kg	8 years	male	Idiopathic vestibular syndrome
10	Boxer	30kg	10 years	male	Tumor C1-2
11	French Bulldog	9kg	2 years	female	Brachycephalic syndrome
12	English Bulldog	20,1kg	1 year	female	Idiopathic vestibular syndrome
13	Yorkshire Terrier	2,6kg	14 years	male	Intraorbital inflammation
14	Mixed breed	13,6kg	7 years	female neutered	Cardiac symptoms
15	Boxer	30kg	5 years	male	Anisocoria
16	Boxer	32,6kg	8 years	male neutered	Idiopathic vestibular syndrome
17	Chihuahua	3,5kg	2 years	male	Malformation C2-3
18	Chihuahua	1,6kg	6 month	female	Limb tremor
19	Boxer	28,5kg	8 years	female	Idiopathic vestibular syndrome
20	Chihuahua	2,9kg	8 years	male neutered	Attention-seeking behavior
21	Boxer	38kg	8 years	male	Idiopathic vestibular syndrome
22	Cavalier King Charles Spaniel	10,3kg	7 years	female	Study of Chiari-like malformation
23	Cavalier King Charles Spaniel	7,9kg	5 years	female	Study of Chiari-like malformation
24	Cavalier King Charles Spaniel	9,4kg	7 years	male	Study of Chiari-like malformation
25	Cavalier King Charles Spaniel	7,9kg	2 years	female	Study of Chiari-like malformation
Group 3					
1	American Bulldog	40,2kg	2 years	male	Obtundation
2	French Bulldog	10,4kg	2 years	male neutered	Obtundation, seizures
3	Pomeranian	2,8kg	2 years	female	Blindness, wandering aimlessly, head turn
4	Lhasa Apso	1,8kg	1 year	female	Obtundation/Stupor
5	French Bulldog	10,9kg	3 years	male	Head turn, obtundation pleurothotonus
6	Australian Shepherd	25,7kg	6 month	male	Blindness, head tremor, nystagmus
7	Papillon	4,7kg	2 years	male	Pleurothotonus, blindness
8	Bulterrier	12,6kg	2 years	female	Obtundation
9	Labrador Retriever	30kg	1 year	male	progressive obtundation, stupor
10	Chihuahua	2,5kg	3 month	male	Blindness, ventrolateral strabismus, head turn
11	Chihuahua	2,2kg	1 year	female	Blindness, obtundation
12	Boston Terrier	3,5kg	3 month	male	obtundation, ventrolateral strabismus
13	Jack Russel Terrier	4,7kg	3 years	male	Blindness, ataxia, obtundation
14	Mixed breed	2,5kg	6 month	male	Blindness, ataxia
15	Cavalier King Charles Spaniel	6,9kg	3 years	male neutered	Head turn, obtundation, pleurothotonus
16	Papillon	2,1kg	1 year	female	obtundation, hyperaesthesia
17	Chihuahua	1,9kg	3 years	male neutered	Blindness, obtundation
18	Chihuahua	2,5kg	1 year	male neutered	Blindness, trembling
19	Bulterrier	16kg	8 years	male	Seizures
20	Austrian Black and Tan Hound	20kg	5 years	male	Ataxia on all four limbs, nystagmus
21	Pug	9,5kg	2 years	male	Obtundation, ataxia on all four limbs
22	Miniature Australian Shepherd	12,5kg	2 years	male neutered	Blindness, obtundation

Additional file 1 -

Breed, bodyweight, age, gender and indication for MRI/final diagnosis of the examined dogs in the different groups.

3.2 **Publikation 2**

Das folgende Manuskript „Comparison of the relationship between cerebral white matter and grey matter in normal dogs and dogs with lateral ventricular enlargement” wurde von “PLOS ONE” am 04.05.2015 publiziert: Plos One 2015 10 (5): e0124174. Eine elektronische Version des Artikels kann unter folgendem Link gefunden werden: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124174>.

The following manuscript entitled “Comparison of the relationship between cerebral white matter and grey matter in normal dogs and dogs with lateral ventricular enlargement” has been published in “PLOS ONE” on May 04, 2015: Plos One 2015 10 (5): e0124174. The electronic version of this article can be found online at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124174>.

Comparison of the relationship between cerebral white matter and grey matter in normal dogs and dogs with lateral ventricular enlargement.

**Martin J. Schmidt^{1*}, Steffi Laubner¹, Malgorzata Kolecka¹, Klaus Failing²,
Andreas Moritz¹, Martin Kramer¹, Nele Ondreka¹**

¹Department of Veterinary Clinical Sciences, Clinic for Small Animals, Justus-Liebig University-Giessen, Germany.

²Unit for Biomathematics and Data Processing Faculty of Veterinary Medicine Justus Liebig-University, Germany

Abstract

Large cerebral ventricles are a frequent finding in brains of dogs with brachycephalic skull conformation in comparison with mesaticephalic dogs. It remains unclear whether oversized ventricles represent a normal variant or a pathological condition in brachycephalic dogs. There is a distinct relationship between white matter and grey matter in the cerebrum of all eutherian mammals. The aim of this study was to determine if this physiological proportion between white matter and grey matter of the forebrain still exists in brachycephalic dogs with oversized ventricles. The relative cerebral grey matter, white matter and cerebrospinal fluid volume in dogs were determined based on magnetic-resonance-imaging datasets using graphical software. In an analysis of covariance (ANCOVA) using body mass as the covariate the adjusted means of the brain tissue volumes of two groups of dogs were compared. Group 1 included 37 mesaticephalic dogs of different sizes with no

apparent changes in brain morphology and subjectively normal ventricle size. Group 2 included 35 brachycephalic dogs in which subjectively enlarged cerebral ventricles were noted as an incidental finding in their magnetic-resonance-imaging examination. Whereas no significant different adjusted means of the grey matter could be determined, the group of brachycephalic dogs had significantly larger adjusted means of lateral cerebral ventricles and significantly less adjusted means of relative white matter volume. This indicates that brachycephalic dogs with subjective ventriculomegaly have less white matter, as expected based on their body weight and cerebral volume. Our study suggests that ventriculomegaly in brachycephalic dogs is not a normal variant of ventricular volume. Based on the changes in the relative proportion of WM, and CSF volume and the unchanged GM proportions in dogs with ventriculomegaly we rather suggest that distension of the lateral ventricles might be the underlying cause of pressure related periventricular loss of white matter tissue as occurs in internal hydrocephalus.

Introduction

Despite the high diversity of head conformation in dog breeds, differences in canine brain morphology are comparably small [1-3]. Due to the restricted longitudinal skull growth in brachycephalic dogs their brains show reduced longitudinal extension [2, 4]. As a result the external morphology resembles the juvenile state of canine brains, showing a wide and stocky appearance and ventrally orientated olfactory bulbs [2, 5]. Nevertheless, the general morphology of the brain including the cortical pattern of sulci and gyri is the same amongst dogs with different head conformations [1, 3]. However, a frequent finding in brachycephalic dog brains is relatively large lateral cerebral ventricles in comparison with mesaticephalic dogs [6-8]. It has been widely

accepted that this increase in ventricular volume is not associated with clinical signs and that most small-breed dogs normally have large lateral ventricles as a breed characteristic and are not truly hydrocephalic [9-12]. As most brachycephalic dogs are small toy-breeds it has been suggested that ventricular size follows negative allometric growth principles [13]. The term “constitutional hydrocephalus” has been used to describe the common association of large ventricles with short stature in brachycephalic dogs [14]. On the other hand the terms “ventricular enlargement” and “ventriculomegaly” have been used to describe the large ventricles in these breeds, which would imply a pathological condition to some extent [11, 15, 16].

Several studies aiming to determine the physiological ventricular dimensions in dogs suggested that ventricular size can vary in individual dogs of the same breed and size [17, 18]. However, the following morphological rule conflict with this suggestion: The expansion of the cerebral cortex is one of the most distinctive morphological features of the mammalian brain. Its functional organization is subject to defined spatial, electro-physiological and metabolic constraints within a limited volume [19]. In the process of evolution this has led to brains with a defined relationship between white matter (WM) and grey matter (GM) mass [19].

As brain size has increased during evolution, the various parts of the brain have not simply increased proportionally. In brains of large animals the WM mass in the neocortex has increased disproportionately relative to GM [20-22]. This reflects changes in the diameter of axons, with larger brains having thicker axons and thicker myelin sheaths [23] and more cortico-cortical connections per neuron [20]. Both, the defined relationship between WM and GM and its defined increase with body size are universal in all mammalian species (eutheria) and can be expressed by allometric scaling laws [19, 20, 24, 25]. We would therefore expect a characteristic relationship between WM and GM mass to exist in different dog breeds and that WM would also

hyperscale with increasing body weight in dogs. If large ventricles would represent a normal morphologic variation, a WM/GM relationship similar to dogs with normal ventricles should be preserved in dog brains with large ventricular volume. Aberrations from the WM/GM relationship would indicate that ventricular enlargement is associated with a reduction of brain tissue as the sum of brain tissues and CSF is constant (Monroe-Kellie-doctrine). This hypothesis states that CSF and brain tissue (including blood vessels) create a state of volume equilibrium. Any increase in volume of one of the cranial constituents must be compensated by a decrease in volume of another. In clinical analyses of brain images of dogs with subjectively normal lateral ventricles and dogs with ventriculomegaly it was our observation that the periventricular WM is reduced in individuals with larger ventricles, as occurs in hydrocephalus. We therefore hypothesize that the relationship between WM and GM is decreased in dogs with “oversized” ventricles.

Ethics Statement

The MRI data were obtained for diagnostic purposes and retrospectively analyzed in this study. Therefore approval from the ethics committee of the Justus Liebig University and government of the county Hessen (Regierungspräsidium) was not sought as it is the policy of the ethics committee not to subject retrospective studies of images stored in the archive to ethical review. The “Deutsches Tierschutzgesetz” (German Animal Protection Law) does not request a written waiver for retrospective studies. MR-imaging data of five healthy Beagles were also taken from an experimental study of brain diffusion and perfusion in normal dogs. This study was carried out in strict accordance with the recommendations in the Guidelines for Care and Use of Laboratory Animals of the German Animal Protection Law. The protocol

was approved by the Committee on the Ethics of Animal Experiments of the Justus Liebig University Giessen and Regierungspräsidium Hessen (Permit Number: V54-19c2015(I)Gi18/17 No. 78/2011).

Materials and methods

Animals

The archive of MRI scans of the Justus Liebig University (JLU), Giessen, Germany, was searched retrospectively for MR-imaging reports including the diagnoses “primary or idiopathic epilepsy”, “within normal limits” and “ventriculomegaly” or “enlarged ventricles”. The presence of ventriculomegaly was based on the following criteria: The majority of dogs have very narrow and slit-like horns of the lateral ventricles. In the finding of large ventricles/ventriculomegaly, the interpreter subjectively noted a greater proportion of the intracranial volume occupied by the lateral ventricles. The closely spaced walls of the temporal horns and/or the olfactory recesses were separated by CSF in these brains and the lacking septum pellucidum created a large connection between the first and second ventricle (Fig.1) [26]. MRI reports for each series were obtained by board certified radiologists at the JLU. These dog brain series were assessed for suitability of inclusion in this study using the following criteria. None of the patients was allowed to show evidence of space occupying lesions or other morphological alterations of the brain parenchyma. Transverse scans had to include the whole brain from the cribriform plate rostrally to the first cervical spinal cord segment caudally. Series with inadequate image contrast and spatial resolution or incomplete transverse series were excluded from the study. The finding of “ventriculomegaly” or “enlarged ventricles” had to be judged as an

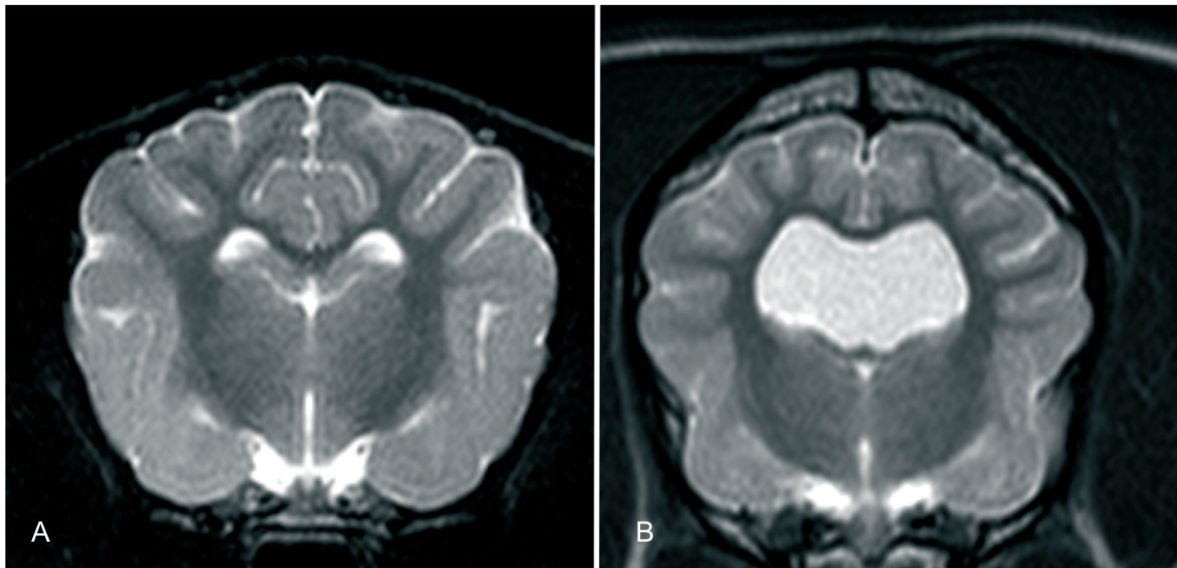


Fig.1: Comparison of a canine brain with normal lateral cerebral ventricles (A) and enlarged ventricles (B)

incidental finding. “The breed, gender, age, and body weight of the dog at the time of scanning were recorded, and dogs that were between 1 and 6 years of age and up to 17 kg in bodyweight were included.” Subjects were divided into the following groups: Group one included dogs whose brain and lateral ventricles were assessed as normal by the diagnosis of “within normal limits”. Group two included dogs in which a dilatation of the lateral ventricles was noted on interpretation of the images and ventriculomegaly or enlarged ventricles were recorded as an incidental finding.

Imaging technique

Imaging was performed using a 1 Tesla MRI scanner (Gyrosan Intera, Phillips, Hamburg, Germany). From the whole MR dataset T2-weighted transverse images of the head were chosen for image segmentation. Images were obtained using T2-

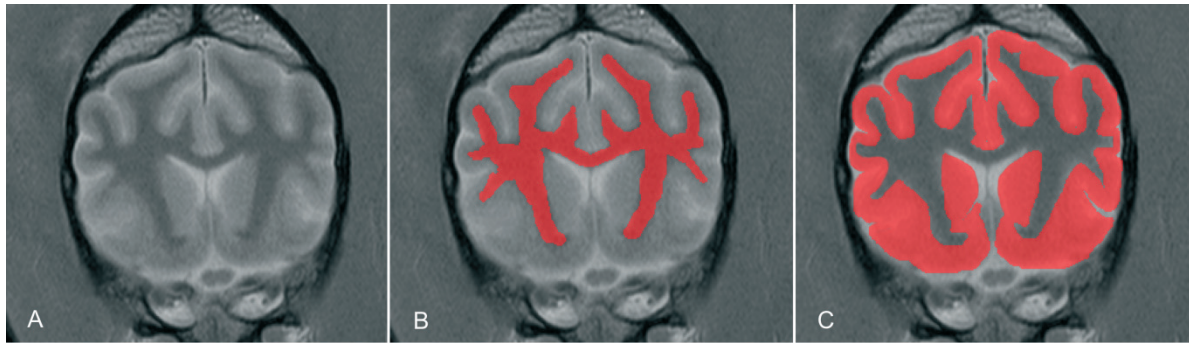


Fig. 2: Volume determination based on MRI-datasets.

Image segmentation of white matter and grey matter using manual segmentation on a slice-by-slice basis from transverse images. Each tissue of interest is labelled red and thereby assigned to a group (mask). All masks are then assembled and the tissues can be depicted in volume form.

Turbospin echo sequences (TE: 120 ms, TR: 2900 ms). Slice thickness varied from 2-3 mm. The field of view measured 180 x 180 mm in small dogs and 210 x 210 mm in large dogs. The matrix was 288 x 288 in small dogs and 384 x 384 in large dogs leading to an in-plane pixel size between 0.625 x 0.625 mm and 0.54 x 0.54 mm.

Morphometric procedures

The mass of GM and WM in the brain was determined based on MRI datasets as described previously [15, 27-30]. Study numbers were assigned to dogs so that the observer was blinded to the signalment of the dog and its previous image interpretation. All segmentation procedures were performed by one investigator. Image processing for volume rendering was achieved using specialized graphical software (AMIRA, Mercury Computers Systems, Berlin, Germany), which allows manual image segmentation on a slice-by-slice basis. This program allows interactive segmentation in all image planes ("four-viewer mode"). In this mode, three 2D viewers with different reconstructed orientations and an additional 3D viewer are displayed in which segmentation can be simultaneously performed. Image

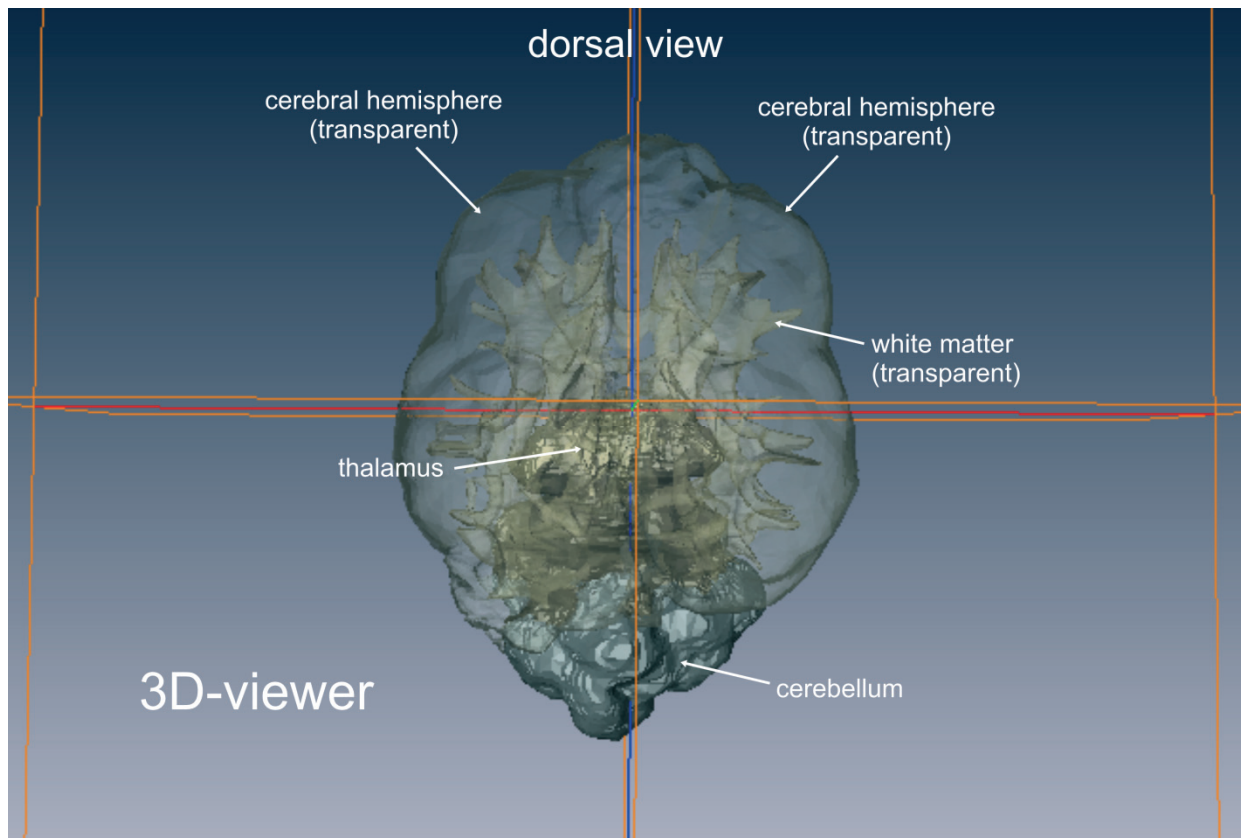


Fig. 3: Volume rendering of brain tissues of interest. 3D viewer mode of the graphical software AMIRA. The voxels of the tissue of interest (white matter/grey matter) of each slice have been assembled and are now displayed as a 3D model. Each tissue can be displayed solid or transparent. The localizer lines support the segmentation process. As they are displayed in both the 2D images and the 3D model, the thalamus, medulla and cerebellum can be accurately separated from the volume of interest.

segmentation in this context describes the manual tracing of the WM and GM in each image based on their differential signal intensity. All voxels corresponding to a single anatomical structure in the images are selected and assigned to the same value in the mask. The final mask thus contains information about all selected anatomical structures and in combination with the original data and polygonal surface reconstruction algorithms, allows the visualization of different structures in the images [29]. Segmentation was performed manually in transverse orientation from individual slices (Fig.2). Only the GM and WM of the cerebrum (neocortex and paleocortex) including the basal ganglia were determined. The ammon's horn

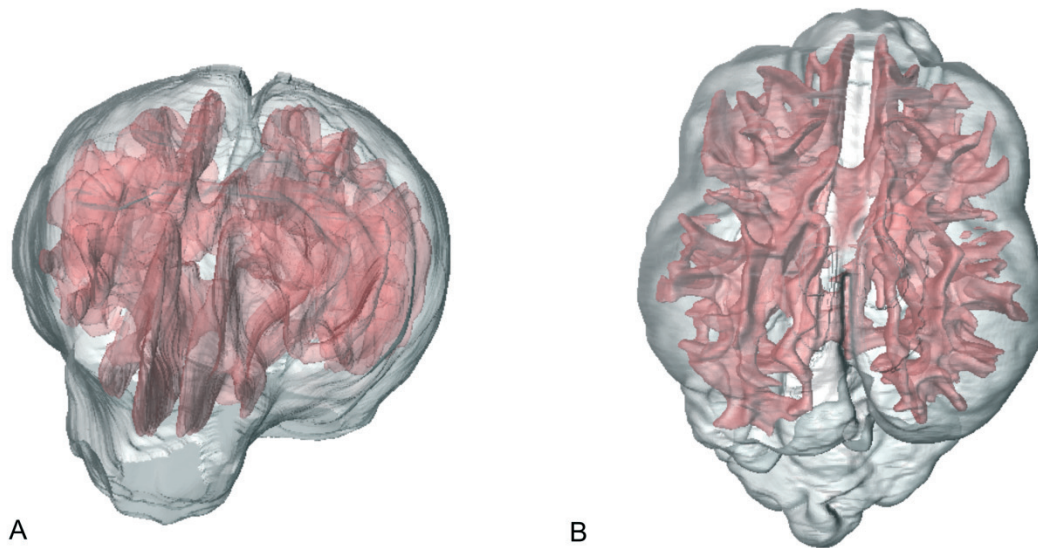


Fig. 4: Volume models of grey matter and white matter.

Frontal (A) and dorsal view of a 3D model of the brain of a Jack Russell Terrier. The white matter is labelled in red and the grey matter is transparent grey.

(archicortex) was excluded because nine dogs were examined due to seizures, which can lead to volume loss of this structure.

In the first step the cerebellum, brainstem, thalamus and hippocampus were segmented, assigned to a mask and excluded from the volume of interest (Fig. 3). As the WM of the cerebral hemispheres, i.e. the internal capsules, merges into the thalamus running caudad towards the brainstem, a perpendicular line connecting the caudal border of the optic chiasm and the rostral border of the intermediate mass was drawn in reconstructed sagittal images. This line was automatically represented in all other imaging planes including the 3D model and was used to delineate the internal capsule transition from the cerebral hemispheres to the diencephalon. WM caudal to this line was not included. The lateral ventricles were segmented in a third step. The lateral ventricles included the Monroe's foramen. The third and fourth ventricle was not included. The segmented WM GM and CSF partitions were calculated and graphically presented by the program (Fig. 4, S1). The calculated

volumes were put into relation to the whole cerebral volume and expressed as the relative CSF volume and relative GM- and WM volume. Furthermore the relationship between WM and GM was expressed as the WM/GM ratio.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the commercial statistical software package BMDP (BMDP Statistical Software, Inc., Los Angeles, USA). To test homogeneity of the groups the relative frequency of male and female animals in the groups was compared using Fisher`s exact test.

Relating the group comparison of target variables, in a first step the relative GM volume, the relative WM volume, relative CSF-volume and the WM/GM ratio was plotted against the body weight of the animals. Then the residuals of the linear regression model including group effects were checked for normality using a Q-Q-plot. If the conditions for its application are given the one-way analysis of covariance (ANCOVA) was used to assess the significance of the difference between the groups including the relationship between the independent variable body weight (X-axis) and the dependent variables relative GM-, WM- and CSF-volume as well as WM/GM ratio, (Y-axis). The slopes of the regression lines were compared between groups, testing the null hypothesis that for a special dependent variable the slopes are all identical (the lines are parallel). In a second part of the analysis the adjusted means (sample means adjusted for the common mean body weight and a common slope) of all groups were calculated and checked for significant differences between groups[30].

Results

Animals

The dogs included in this study had been examined for various reasons presented in table 1 together with breed and bodyweight. Five normal beagles of different body weight that were scanned as a part of another study were included in this investigation. Group one included 37 mesaticephalic dogs. Their bodyweight ranged from 2.1 to 17 kg. Their median age was 3.0 years. Twenty of the dogs were male, 17 were female.

Table 1: Breed, body weight and diagnosis of the dogs included in groups one and two.

Group1:	Breed	Bodyweight	Indication for MRI/ Final diagnosis
1	Poodle	3 kg	Optic neuritis
2	Wirehaired dachshund	4.5 kg	Behavioral changes / aggression
3	Dachshund	2.1 kg	Idiopathic epilepsy
4	Beagle	10 kg	Study of brain perfusion
5	Beagle	11 kg	Study of brain perfusion
6	Beagle	10 kg	Study of brain perfusion
7	Beagle	9 kg	Study of brain perfusion
8	Beagle	9.4 kg	Study of brain perfusion
9	Mixed breed	3 kg	Otitis media
10	Dachshund	2.2 kg	Idiopathic epilepsy
11	Dachshund	2.8 kg	Idiopathic epilepsy
12	Miniature schnauzer	6 kg	Behavioral abnormality /aggression
13	West Highland White terrier	9 kg	Otitis externa
14	Wirehaired dachshund	7 kg	Otitis media
15	Mixed breed	3 kg	Otitis media
16	Mixed breed	3.2 kg	Retrobulbar abscess
17	Mixed breed	9.4 kg	Intraorbital inflammation
18	Beagle	9.4 kg	Retrobulbar tumor
19	Jack Russel terrier	5 kg	Nasal tumor
20	Norfolk terrier	6.5 kg	Dorsal dens angulation
21	Miniature pinscher	4.8 kg	Nasal tumor
22	Jack Russel terrier	9 kg	Masticatory myositis
23	Cocker spaniel	13 kg	Trigeminal nerve neuritis
24	Wirehaired dachshund	8 kg	Behavioral abnormality /aggression
25	Nova Scotia duck	17 kg	Pain of undetermined origin
26	Tollingretriever	14.5	Otitis media
27	Schnauzer	17 kg	Rhinitis
28	Austrian hound	12.5 kg	Otitis media
29	Cocker Spaniel	14 kg	Nasopharyngeal mass
30	Schnauzer	14,5	Facial nerve paralysis
31	Beagle	10 kg	Otitis media
32	Mixed breed	7 kg	Idiopathic vestibular syndrome
33	Mixed breed	2.4 kg	Retropharyngeal abscess
34	Dachshund	6 kg	Idiopathic epilepsy
35	Miniature Pinscher	15 kg	Trigeminal nerve neuritis
36	Mixed breed	2.9 kg	Idiopathic epilepsy
37	Poodle	8.5 kg	Retrobulbar abscess
	Beagle		

1	Chihuahua	1kg	Neck pain, atlanto-axial subluxation
2	Chihuahua	1 kg	Neck pain, atlanto-axial subluxation
3	Chihuahua	2 kg	Neck pain, dorsal dens angulation
4	Bolonka Zwetna	2kg	Atlantoxial instability
5	Papillion	3.2 kg	Atlantoaxial instability
6	Shih Tzu	5.2 kg	Otitis media
7	Shih Tzu	5.5 kg	Pain of undetermined origin
8	Pug dog	8.5 kg	Masticatory myositis
9	Pug dog	13 kg	Otitis media
10	Pug dog	8.4 kg	Compulsive obsessive behavior
11	Pug dog	8.7 kg	Dorsal dens angulation
12	French Bulldog	8.5 kg	Otitis media
13	French Bulldog	13 kg	Otitis media
14	French Bulldog	13.5 kg	Optic neuritis
15	French Bulldog	9 kg	Deafness
16	French Bulldog	8,9 kg	Neck pain - arachnoid cyst C2
17	French Bulldog	11 kg	Otitis media/interna
18	French Bulldog	10 kg	Retropharyngeal mass
19	French Bulldog	10 kg	Otitis media
20	French Bulldog	12.5 kg	Otitis media
21	Shih Tzu	6.7 kg	Retrobulbar abscess
22	Shih Tzu	7.6 kg	Optic neuritis
23	Tibet terrier	5 kg	Seizures – cardiac syncopes
24	Yorkshire terrier	4.3 kg	Pain of undetermined origin
25	CKCS	11 kg	Retropharyngeal abscess
26	CKCS	7.5 kg	Lymphoma trigeminal nerve (extracranial)
27	CKCS	5 kg	Breeding selection syringomyelia
28	CKCS	8 kg	Breeding selection syringomyelia
29	CKCS	12 kg	Breeding selection syringomyelia
30	CKCS	10 kg	Breeding selection syringomyelia
31	CKCS	14.5 kg	Otitis media
32	Yorkshire terrier	3.5 kg	Pain of undetermined origin
33	Pekingese	6.1 kg	Otitis media
34	Pekingese	7.6 kg	Otitis media
35	English bulldog	17 kg	Head bobbing

The results of the analysis with the ANCOVA model are presented in table 2 and Fig. 5. All parameters show a significant correlation to bodyweight. Dogs with ventriculomegaly have a significantly higher adjusted means of the relative CSF volume. The WM/GMratio is significantly decreased in dogs with ventriculomegaly. Whereas the adjusted means of the relative GM was not significantly different between groups the adjusted means of the relative WM volume was significantly decreased in the groups with ventriculomegaly. Therefore, the model predicts that at the same bodyweight dogs with oversized ventricles have less WM than dogs with subjectively normal lateral ventricles.

Table 2: Results of the one-way analysis of covariance.

variable	group	Adjusted means (atBW = 8.26) ± SEM	Equality of the adjusted means	Common regression coefficient	p-value	equality of slopes		r /R2
						estimates	p-value	
Relative GM volume	1	0.7645 (±0.0016)	p=0.061	-0.0041	<0.0001	-0.0043	0.344	0.919/0.844
	2	0.7601 (±0.0017)				-0.0038		0.809/0.654
Relative WM volume	1	0.1767 (±0.0018)	p<0.0001	0.0033	< 0.0001	0.0037	0.172	0.843/0.71
	2	0.1326 (±0.0019)				0.0028		0.698/0.487
Relative CSF volume	1	0.0597 (±0.0017)	p<0.0001	0.0010	0.002	0.0008	0.489	0.441/0.194
	2	0.1071 (±0.0018)				0.0012		0.352/0.123
WM/GM ratio	1	0.2320 (±0.0027)	p<0.0001	0.0055	< 0.0001	0.0063	0.052	0.875/0.765
	2	0.1736 (±0.0028)				0.0044		0.729/0.531

The table presents the results of the analysis of covariance testing the equality of slopes from the regression to the body weight (BW), the global relevance of the BW as a covariate (common slope different from zero) and the equality of adjusted means at mean BW = 8.26 kg between the groups. The adjusted means are presented including the standard error of means (SEM).

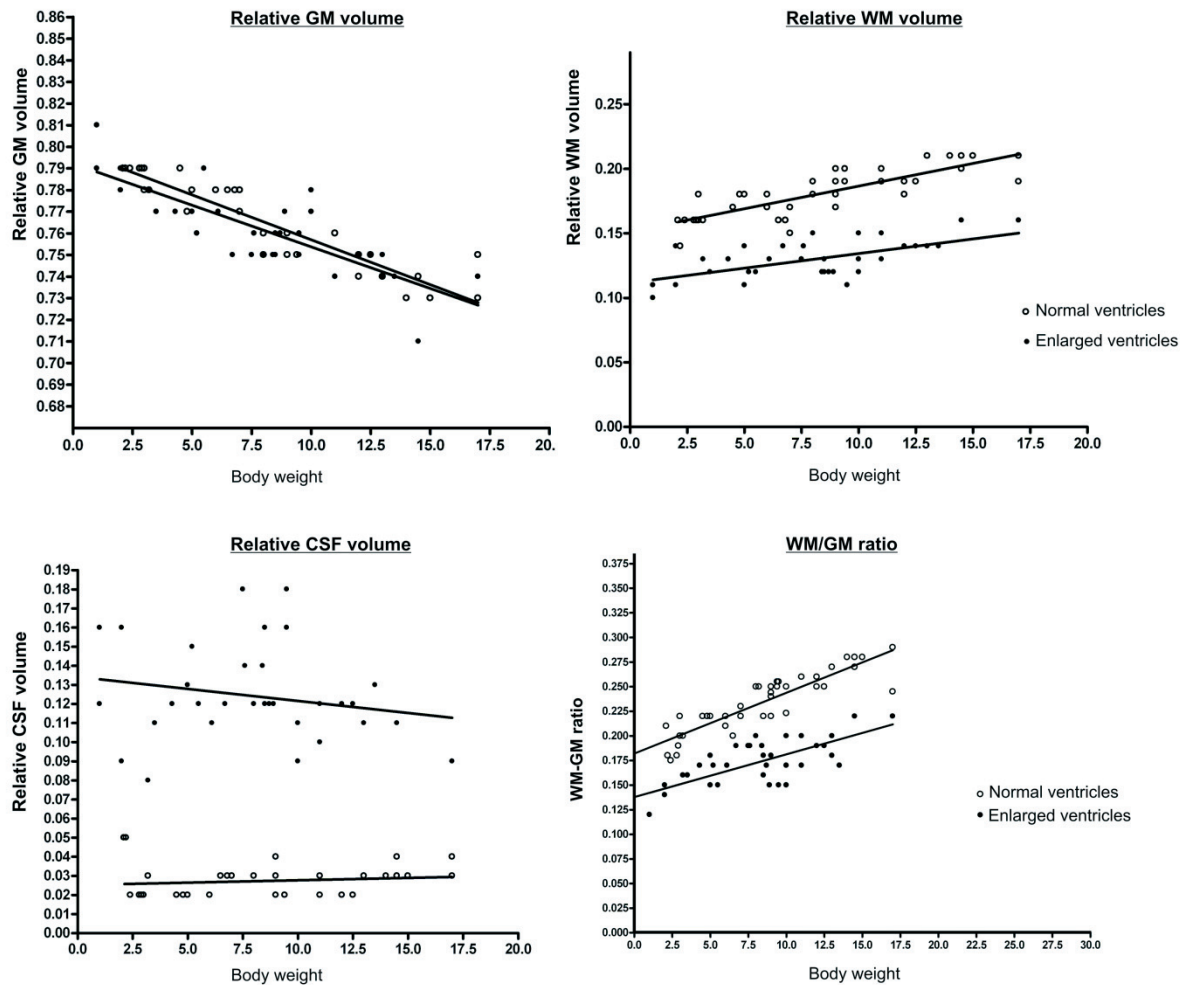


Fig. 5: Linear regression model analysis of the changes in relative grey matter (GM), white matter (WM)- and CSF volume and the WM/GM ratio with increasing bodyweight in dogs.

The relative grey matter (GM), white matter (WM), and CSF volume of the lateral ventricles as well as the WM/GM-ratio is plotted against the body weight in two groups of dogs. The open circles represent dogs with subjectively normal ventricles, the filled circles represent dogs with enlarged ventricles. The adjusted means in the middle of the regression lines of the groups differs significantly.

Discussion

The dimensions of the cerebral ventricular volume in dogs have been reported to vary [17, 18]. In brachycephalic dogs in particular, the ventricles can be larger than expected. This has been referred to as ventriculomegaly to differentiate this condition from clinically relevant internal hydrocephalus. However, the designation of normal ventricles and enlarged ventricles remain poorly defined and are usually assessed subjectively [26].

It is unclear whether ventriculomegaly should be interpreted as one variant of a spectrum of ventricular dimensions in dogs or rather as a pathological condition. It was our hypothesis that the larger ventricles in brachycephalic dogs are a pathological condition as indicated by concurrent presence of WM loss due to ventricular distention as found in internal hydrocephalus. To investigate this hypothesis we examined the relative WM, GM, and CSF volume in dogs with different ventricular dimensions as well as their WM/GM ratio in proportion to their body weight and cerebral volume. The age of the animal has an important influence on the volumes of neural tissues, myelination and ventricular size. As cortical atrophy and ventricular enlargement have been identified as characteristic features of the aged canine brain [31], only dogs < 6 years of age were included in the study. Brain volume, myelination and ventricular volume change during brain growth [6, 32-34]. Therefore, only dogs with a minimum age of 12 months were included. Testosterone levels are positively correlated with myelinogenesis [35]. This could lead to larger white matter volumes in male dogs. The potential influences of sexual dimorphism can be ignored in our study as the proportion of male and female dogs did not differ significantly between groups.

Epilepsy was one reason for MRI examination in 9 dogs of our control group.

Although seizure activity can lead to brain damage, epileptic dogs have previously been used to study brain volumetrics [26, 28] as damage only occurs at the microscopic level [36, 37]. However, the hippocampus was a priori excluded from grey matter volume because variable loss of hippocampal volume identified on MR-images has been linked to seizure activity in dogs [38, 39].

MRI-based volume measurements of the brain parts are routinely performed in human and veterinary medicine [13, 15, 28, 30, 38, 40, 41]. The accuracy of the technique even for small volumes has been proven in both veterinary [8, 17, 42] and human neuroradiology [42, 43]. However, manual segmentation approaches can be subject to investigator bias. The validity of our approach would have further increased with multiple examinations but we refrained from the determination of interobserver-variability as the manual segmentation process is extremely time consuming. This is the main limitation of the present study. Large and small dog heads were scanned using different receiver coils (knee coil, surface coil). It is possible that using different coils could have caused a bias in our measurements due to random differences in contrast or resolution. We only included image sets with sufficient resolution and contrast.

Our approach to comparing WM and GM volume in dogs followed the assumption of a basic uniformity of the neocortex and its connections in all dog breeds. We did not consider other non-allometric factors based on selection related to behavioural and environmental factors affecting brain size independently from selection for body size by breeders. Some breeds have been selectively bred for the “quality of learning,” but this has been upstaged in other breeds in favour of other characteristics. Mesaticephalic dogs have been reported to have higher trainability than brachycephalic dogs, which may have an influence on the number and connectivity of neurons [44]. This could influence the calculated relations if such dogs have more

GM or WM at a given bodyweight (grade shift of brain mass), especially given that group two exclusively included brachycephalic dogs. Analysis of large homogenous groups of dogs would be necessary to reveal principle differences in brain morphology between dog breeds.

We also not consider the influence of obesity. The fat free body weight would have been the ideal parameter to show the precise allometric change of the brain tissues.

The present study indicates that ventriculomegaly in brachycephalic dogs without morphological abnormalities of the brain parenchyma is linked to a reduction in WM volume in relation to the GM mass of the cerebrum. As the constant relationship between WM and GM is universal in all mammalian brains, the reduced WM in combination with it the larger ventricles in these dogs should not be considered a physiological condition.

The origin of the WM loss is not clear. A primary white matter disease and distension of the ventricles “ex vacuo” would theoretically be possible. Leukencephalitis, leukodystrophies, hypomyelination and spongy degeneration must be considered in this context. However, such diseases would cause distinct MRI-findings beyond white matter atrophy [9]. Moreover, primary white matter diseases would cause severe neurological signs, such as tremor, ataxia, which were not diagnosed in our patients.

Internal hydrocephalus can lead to progressive destruction of WM in dogs [45, 46] as a consequence of high intraventricular pressure. It is reasonable to expect that the degree of intraventricular pressure determines the speed and severity of white matter injury and thereby functional brain deficits. Moderately increased pressure or intermittently high intraventricular CSF pressure might play an important role in the pathogenesis of WM loss in dogs with ventriculomegaly as proposed for normal pressure hydrocephalus (NPH) in humans [47]. It has been suggested that in NPH intermittent CSF pressure waves can produce temporary phases of ischaemia in the

periventricular white matter. The chronic cumulative effects of these ischaemic events can produce WM atrophy that does not arise until late adulthood [47, 48]. Brain perfusion studies have revealed reduced regional cerebral blood flow in the periventricular region in human patients with NPH, which has been attributed to disturbances in CSF flow [49].

Ventriculomegaly has also been attributed to disturbances in CSF dynamics in dogs by some authors [15, 50]. Impaired CSF flow can be caused by obstruction of the foramen magnum, as found in dogs with morphological changes in the cranio-cervical junction referred to as Chiari-like malformation [50, 51]. It has been proposed that impaired CSF flow can result in syringomyelia as well as ventricular dilatation [52, 53]. However, this has only been proposed for the Cavalier King Charles spaniel and the Brussels Griffon and the prevalence of Chiari-like malformation in other breeds with ventriculomegaly needs closer evaluation.

Human patients with enlarged ventricles in association with NPH show characteristic signs of neural function deficits. The cardinal symptoms of NPH are gait impairment, dementia and urinary incontinence (“Hakim triad”) [54]. However, it has also been proposed that the full symptom triad represents an advanced stage of the disease and that NPH can be diagnosed in the presence of only two or even just one of the symptoms [54]. In contrast, the association of solitary ventriculomegaly with neurological deficits in dogs has been rejected [9-11, 13]. The lack of clinical signs as a consequence of ventricular enlargement in dogs as opposed to humans may initially be striking. However, control of locomotion is far more complex in humans and the motor cortex and its connections play a substantial role even during undemanding steady-state walking [55]. The cerebral control of locomotion plays a minor role in dogs and diseases affecting the forebrain may have only minimal influence on locomotion [56]. Urinary incontinence was not reported in the dogs of

this study either. Although the control of micturition involves cortical centres in carnivores, pontine micturition centres maintain function without cerebral control [56]. Signs of dementia are difficult to diagnose in dogs. In human medicine, a diagnosis of dementia will be considered based on the occurrence of distinct clinical signs. The most important criteria are memory impairment, disturbed language function, inability to carry out purposeful movement, and failure to recognize people [54]. Such brain functions cannot be assessed in dogs, at least not in a clinical setting, and the real status of canine cognitive abilities cannot be determined with absolute certainty. On the other hand, it has been shown that even severe ventricular dilation is compatible with normal physical and intellectual development in humans and that the ventricular volumes of hydrocephalic patients did not correlate well with their intelligence quotient [57, 58].

The influence of ventriculomegaly on brain function in dogs is unclear. Detailed behavioural studies of the impact of WM loss on the full functional integration of the nervous system are necessary to clarify whether ventriculomegaly might be an indication for CSF shunting procedures in dogs. If clinical or experimental data for cognitive impairment or intermittently high CSF pressure waves could be found, naturally occurring ventriculomegaly in dogs might be an interesting animal model for human NPH.

Conclusion

Brachycephalic dogs with ventriculomegaly can have reduced cerebral white matter. As a predetermined relationship exists between WM and GM mass in the brain of mammals this aberration cannot be interpreted as a physiological condition.

References

- [1] Seiferle E (1966) Zur Topographie des Gehirns bei lang - und kurzköpfigen Hunderassen. *Acta Anat* 63: 346-362.
- [2] Roberts T, McGreevy P, Valenzuela M (2010) Human induced rotation and reorganization of the brain of domestic dogs. *PLoS One* 26: e11946.
- [3] Oboussier H (1955) Behavior of cerebral sulcus formation in crossbreeding of extreme breed types of dogs. *Z Mensch Vererb Konstitutionsl* 33:1-9.
- [4] Schmidt MJ, Amort K, Kramer M (2012) Postnatal development of the cerebral gyrfication in the canine brain. *Vet Radiol & Ultrasound* 53: 643-649.
- [5] Schmidt MJ, Neumann AC, Amort KH, Failin K, Kramer M (2011) Cephalometric measurements and determination of the general skull type of Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Radiol & Ultrasound* 52: 436-440.
- [6] Kii S, Uzuka Y, Taura Y, Nakaichi M, Takeuchi A, Inokuma H, et al. (1997) Magnetic resonance imaging of the lateral ventricles in beagle-type dogs. *Vet Radiol & Ultrasound* 38: 430-433.
- [7] Schröder H, Meyer-Lindenberg A, Nolte I (2006) Comparative examination of the lateral cerebral ventricles of different dog breeds using quantitative computed tomography. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 119: 506-511.
- [8] Vullo T, Korenman E, Manzo RP, Gomez DG, Deck MD, Cahill PT (1997) Diagnosis of cerebral ventriculomegaly in normal adult beagles using quantitative MRI. *Vet Radiol & Ultrasound* 38: 277-281.
- [9] Gavin PR, Bagley RS (2011) *Practical Small Animal MRI*. Wiley Blackwell, Iowa USA. 64p
- [10] Schwarz T, Saunders J (2012) *Veterinary Computed Tomography*. Wiley Blackwell, Iowa USA. 185 p
- [11] Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU, Targett MF (2003) Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-

- like malformations. Vet Rec 153: 60-63.
- [12] Driver CJ, Chandler K, Walmsley G, Shibab N, Volk HA (2013) The association between Chiari-like malformation, ventriculomegaly and seizures in cavalier King Charles spaniels. Vet J 195: 235-237.
 - [13] Vite CH, Insko EK, Schotland HM, Panckeri K, Hendricks JC (1997) Quantification of cerebral ventricular volume in English bulldogs. Vet Radiol & Ultrasound 38: 437-443.
 - [14] Dexler H (1923) Über die konstitutionelle innere Hydrocephalie beim Hunde. Prag Tierärztl Arch 3: 103-268.
 - [15] Driver CJ, Rusbridge C, Cross, HR, McGonnell I, Volk HA (2010) Relationship of brain parenchyma within the caudal cranial fossa and ventricle size to syringomyelia in cavalier King Charles spaniels. J Small Anim Pract 51: 382-386.
 - [16] Saito M, Olby NJ, Spaulding K, Muñana K, Sharp NJ. (2003) Relationship among basilar artery resistance index, degree of ventriculomegaly, and clinical signs in hydrocephalic dogs. Vet Radiol & Ultrasound 44: 687-694.
 - [17] De Haan CE, Kraft SL, Gavin PR, Wendling LR (1994) Normal variation in size of the lateral ventricles of the Labrador Retriever dog as assessed by magnetic resonance imaging. Vet Radiol & Ultrasound 35: 83-86.
 - [18] Spaulding KA, Sharp NJH (1990) Ultrasonographic imaging of the lateral cerebral ventricles in the dog. Vet Radiol & Ultrasound 31: 59-64.
 - [19] Zhang K, Sejnowski TJ (2000) A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci USA 97: 5621-5626.
 - [20] Frahm HD, Stephan H, Stephan M (1982) Comparison of brain structure volumes in Insectivora and Primates. I. Neocortex. J Hirnforsch 23: 375-389.
 - [21] Rilling JK, Insel TR (1999) Differential expansion of neural projection systems in primate brain evolution. Neuroreport 10: 1453-1459.
 - [22] Changizi MA (2001) Principles underlying mammalian neocortical scaling. Biol Cybern 84: 207-215.
 - [23] Roth G, Dickie U (2005) Evolution of the brain and intelligence. Trends Cogn Sci. 9: 250-257.

-
- [24] Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. editors (2001) Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates.
- [25] Carrera I, Dennis R, Mellor DJ, Penderis J, Sullivan M (2009) Use of magnetic resonance Cavalier King Charles imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Spaniels. *Am J Vet Res* 70: 340-345.
- [26] Thomas B (2010) Hydrocephalus in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 40: 143-159.
- [27] Cross HR, Capello R, Rusbridge C (2009) Comparison of cerebral cranium volumes between Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation, small breed dogs and Labradors. *J Small Anim Pract* 50: 399-405.
- [28] Schmidt MJ, Biel M, Klumpp S, Schneider M, Kramer M (2009) Evaluation of the volumes of cranial cavities in Cavalier King Charles spaniels with Chiari- like malformation and other brachycephalic dogs as measured via computed tomography. *Am J Vet Res.* 70: 508-512.
- [29] Shaw TA, McGonnell IM, Driver CJ, Rusbridge C, Volk HA (2012) Increase in cerebellar volume in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation and its role in the development of syringomyelia. *PLoS One* 7(4):e33660.
- [30] Barton RA, Harvey PH (2000) Mosaic evolution of brain structure in mammals. *Nature* 29: 1055-1058.
- [31] Su MY, Head E, Brooks WM (1998) Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiol Ageing* 19: 479-485.
- [32] Gross B, Garcia-Tapia D, Riedesel E, Ellinwood NM, Jens JK (2010) Normal canine brain maturation at magnetic resonance imaging. *Vet Radiol & Ultrasound* 51: 361-373.
- [33] Arant BS, Gooch WM (1982) Developmental changes in the mongrel canine brain during postnatal life. *Early Hum Dev* 7: 179-194.
- [34] Fox MW (1964) The postnatal growth of the canine brain and correlated anatomical and behavioural change during neuro-ontogenesis. *Growth* 28: 135-141.

- [35] Martini L, Melcangi RC (1991) Androgen metabolism in the brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 39: 819-828.
- [36] Montgomery DL, Lee AC (1983) Brain damage in the epileptic Beagle dog. *Vet Pathol* 20: 160-169.
- [37] Morita T, Shimada A, Ohama E, Umemura T, Fukuda S (1999) Oligodendroglia vacuolar degeneration in the bilateral motor cortices and astrogliosis in epileptic Beagle dogs. *J Vet Med Sci* 61: 107-111.
- [38] Yamasaki H, Furuoka H, Takechi M, Itakura C (1991) Neuronal loss and gliosis in limbic system in an epileptic dog. *Vet Pathol* 28: 540-542.
- [39] Breitschwerdt EB, Breazile JE, Broadhurst JJ (1979) Clinical and electroencephalographic findings associated with ten cases of suspected limbic epilepsy in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 15: 37-50.
- [40] Milne ME, Anderson GA, Chow KE, O'Brien TJ, Moffat BA, Long SN (2013) Description of technique and lower reference limit for magnetic resonance imaging of hippocampal volumetry in dogs. *Am J Vet Res* 74: 224-231.
- [41] Thames R, Robertson ID, Flegel T, Henke D, O'Brien DP, Coates JR, et al. (2010) Development of a morphometric Magnetic Resonance Image parameter suitable for distinguishing between normal dogs and dogs with cerebellar atrophy. *Vet Radiol & Ultrasound* 51: 246-253.
- [42] Rifa H, Bloch I, Hutchinson S, et al. (2000) Segmentation of the skull in MRI volumes using deformable model and taking the partial volume effect into account. *Med Image Anal* 4: 219-233.
- [43] Vullo T, Deo-Narine V, Stallmeyer MJ, Wiart J, Garnerio L (1996) Quantitation of normal canine hippocampus formation volume: correlation of MRI with gross histology. *Magn Reson Imaging* 14: 657-662.
- [44] Helton WS (2009) Cephalic index and perceived dog trainability. *Behav Proc* 82: 355-358.
- [45] Wünschmann A, Oglesbee M (2001) Periventricular changes associated with spontaneous canine hydrocephalus. *Vet Pathol* 38: 67-73.

- [46] Yamada H, Yokota A, Haratake J, Horie A (1996) Morphological study of experimental syringomyelia with kaolin-induced hydrocephalus in a canine model. *J Neurosurg* 84: 999-1005.
- [47] Del Bigio MR (1993) Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol* 85: 573-585.
- [48] Akai K, Uchigasaki S, Tanaka U, Komatsu A (1987) Normal pressure hydrocephalus: neuropathological study. *Acta Pathol Jpn* 37: 97-110.
- [49] Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD (2004) Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain*.127: 965-972.
- [50] Rusbridge C, Knowler SP, Pieterse L, Mc Fadyen A (2009) Chiari-like malformation in the Griffon Bruxellois. *J Small Anim Pract* 50: 386-393.
- [51] Rusbridge C, MacSweeney JRE, Davies SJ, Chandler K, Fitzmaurice SN, Dennis R, Cappello R, Wheeler SJ. (2000) Syringohydromyelia in Cavalier King Charles Spaniels. *J Am Anim Hosp Assoc* 36: 34-41.
- [52] Levine DN (2004) The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *J Neurol Sci* 220: 3-21.
- [53] Rusbridge C, Knowler SP (2004) Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari I malformation) in Cavalier King Charles spaniels. *J Vet Int Med* 18:673-678.
- [54] Kiefer M, Unterberg A (2012) The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Dtsch Arztebl Int* 109: 15-25.
- [55] Miyai I, Tanabe HC, Sase I, Eda H, Oda I, Konishi I, Tsunazawa Y, Suzuki T, Yanagida T, Kubota K (2001) Cortical mapping of gait in humans: A near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage* 14:1186-1192.
- [56] DeLahunta A, Glass E (2009) *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. Saunders Elsevier, Missouri. 37p.
- [57] Lorber J (1983) *Hydrocephalus in frühen Kindersalter*. Edited by Stuttgart VD. Enke: 2-14.

- [58] Jackson PH, Lorber J (1984) Brain and ventricular volume in hydrocephalus. Z Kinderchir 39 (Suppl 2): 91-93.

4. Diskussion

4.1 Die physiologische Ventrikelgröße beim Hund

Einige Studien beschäftigen sich mit dem Ventrikelsystem des Hundes und seinen physiologischen Dimensionen (SPAULDING und SHARP, 1990; DEO-NARINE et al., 1994; DE HAAN et al., 1994; KIL et al., 1997; VULLO et al., 1997; ESTEVE-RATSCH et al., 2001; RYAN et al., 2014). Nach ELLENBERGER und BAUM (1891) werden nach der Gesamtformation des Kopfes zwei Gruppen von Hunderassen unterschieden: dolichocephale (langköpfige) und brachycephale (kurzköpfige). Eine Zwischenform wird als mesozephal bezeichnet (EVANS, 1993). Bei brachycephalen und Zwerghunde-Rassen wurden bereits im 20. Jahrhundert erweiterte Ventrikel beschrieben, die von DEXLER (1923) als konstitutiver Hydrozephalus, von anderen Autoren auch als „arrested hydrocephalus“ bezeichnet wurden (JAMES und SHUT, 1978; FOLTZ und AINE, 1981). Pathologische Studien an Hundehirnen wurden in jüngerer Vergangenheit immer mehr durch Studien mit modernen bildgebenden Verfahren ergänzt. Eine retrospektive Studie an 50 Englischen Bulldoggen (RYAN et al., 2014) konnte ebenfalls eine Variation der Ventrikelgröße bei dieser Rasse dokumentieren. Auch beim Beagle wurde eine Variation der Ventrikelgröße beschrieben (KIL et al., 1997). Diese Variation wurde von den Autoren als Normvariante innerhalb eines physiologischen Spektrums beschrieben. Die klinische Relevanz einer solchen Erweiterung wurde dabei immer in Frage gestellt und lediglich von einer Ventrikulomegalie gesprochen, um die Abgrenzung zum klinisch relevanten Hydrozephalus zu verdeutlichen. Nach wie vor gibt es in der Literatur keine Angaben zur „normalen“ relativen Größe der Ventrikel beim erwachsenen Hund (DE HAAN et al., 1994).

4.2 Ist es möglich die Ventrikulomegalie und den Hydrocephalus internus voneinander abzugrenzen?

Es konnten bisher keine Messwerte der Ventrikelgröße festgelegt werden, mit deren Hilfe man zwischen symptomatischer und asymptomatischer Erweiterung der Ventrikel unterscheiden kann (DE HAAN et al., 1994; HECHT, 2011; ESTEVE-

RATSCH et al., 2001). Zu einer Erweiterung des Ventrikelsystems kann es beim Hund auch im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen, entzündlicher Erkrankungen oder durch eine altersabhängige Atrophie von Hirngewebe kommen (GONZALES-SORIANO et al., 2001; SU et al., 1998). Dies macht es schwieriger einen klinisch relevanten Hydrozephalus zu diagnostizieren, der eine chirurgische Therapie erfordert. In mehreren Studien konnte für das Ausmaß der Ventrikel allein keine gute Korrelation mit der klinischen Symptomatik festgestellt werden (ESTEVE-RATSCH et al., 2001; RIVERS und WALTER, 1992; VULLO et al., 1997; DE HAAN et al., 1994; MCALLISTER et al., 1998; SPAULDING und SHARP, 1990; KIL et al., 1997; HUDSON et al., 1990). Nur eine Studie (SAITO et al., 2003) konnte einen signifikanten Unterschied zwischen Hydrozephalus und Ventrikulomegalie durch Messen eines linearen Ventricle/Brain (V/B) Index im Ultraschall aufzeigen. Die Verwendung der Ultraschalltechnik ist auf Hunde mit offenen Fontanellen beschränkt, da diese das einzige akustische Fenster für das Eindringen der Ultraschallwellen darstellen. Ein Einsatz bei älteren Hunden ohne persistierende Fontanelle ist somit nicht möglich (SPAULDING und SHARP, 1990).

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Hunden mit Hydrozephalus und asymptomatischen Hunden mit Ventrikulomegalie bei der Messung eines V/B Index im dorsalen Schnitt in der MRT gezeigt werden. Im Vergleich zu der Untersuchung mit Ultraschall sind die Schnittebenen wesentlich eindeutiger zu setzen und unterliegen einem internationalen Standard. Im Gegensatz zu vorangegangenen Messungen wurden die Temporalhörner der Ventrikel an ihrer maximalen Ausprägung gemessen. Die Temporalhörner erweitern sich beim Hund als erstes, gefolgt von anderen Teilen des Ventrikelsystems (PENA et al., 1999; MCALLISTER et al., 1991). Es konnte ein Grenzwert von 0.6 mit einer Sensitivität und Spezifität von 92% ermittelt werden. Hunde mit einem V/B Index >0.6 sind somit verdächtig für einen Hydrozephalus internus. Weiterführende Studien mit dreidimensionalen volumetrischen Messungen werden nötig sein um zu zeigen, inwieweit dieser V/B Index den tatsächlichen Dimensionen entspricht.

Zur Unterscheidung eines Hydrozephalus, bei dem der Patient von einer Shunt-Implantation profitiert, von einer Ventrikulomegalie ohne klinische Relevanz in der Magnetresonanztomographie wurden einige Kriterien aus der Humanmedizin übernommen, beziehungsweise adaptiert.

Die Größe und Morphologie des III. Ventrikels variiert beim Hund aufgrund der

unterschiedlichen Schädelformen verschiedener Rassen. Brachyzephe Rassen zeigen ein reduziertes Wachstum der Schädelbasis (SCHMIDT et al., 2011), was einen Einfluss auf den Hirnstamm und somit auf manche Messungen haben kann. Rassespezifische Normwerte wären notwendig, um genaue Abmessungen des III. Ventrikels vergleichbar zu machen. Deshalb haben wir uns entschieden, die Form der Adhesio interthalamica im mitsagittalen Schnitt als Kriterium für eine Erweiterung des III. Ventrikels zu wählen. Bei allen 20 Hunden der normalen Gruppe war diese kreisrund. Eine Deformation war signifikant häufiger in der Hydrozephalus-Gruppe zu detektieren und wurde somit als sekundäres Anzeichen einer Erweiterung des III. Ventrikels aufgrund eines erhöhten intraventrikulären Druckes gewertet.

Aufgrund der oben beschriebenen unterschiedlichen Morphologie bei brachy- und mesozephalen Hunderassen haben wir uns gegen die Messung der mamillo-pontinen Distanz (EL GAMMAL et al., 1987) entschieden.

Eine Erweiterung des IV. Ventrikels ist beim Menschen mit erhöhtem intraventrikulärem Druck beschrieben (EDELMAAN et al., 2006) und wurde auch beim Hund beobachtet (MCALLISTER et al., 1991; WAGSHUL et al., 2009; JAMES et al., 1974). Warum in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar war, ist unklar.

Strukturelle Veränderungen des Corpus callosum umfassen eine Dehnung und somit Ausdünnung. Durch den gesteigerten Druck und die Ausdehnung der Ventrikel wird das Corpus callosum angehoben, gleichzeitig kommt es zur Absenkung des Fornix im vorderen Anteil. Wir haben die Anhebung des Corpus callosum gemessen und konnten einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der drei Gruppen feststellen. Aufgrund der teilweisen Überlappung der Ergebnisse konnten allerdings keine Grenzwerte festgelegt werden.

Der Corpus callosum-Winkel wurde analog zur Humanmedizin gemessen (ISHII et al., 2008). Hier stellt ein Winkel von weniger als 90° ein Kriterium für erhöhten intraventrikulären Druck dar (MORI et al., 2012; KIEFER und UNTERBERG, 2012). In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Hunden mit Hydrozephalus und solchen mit Ventrikulomegalie festgestellt werden. Möglicherweise steht dies in Verbindung mit der Höhe der Anhebung des Corpus callosum in der Hydrozephalus-Gruppe, wodurch das Zentrum des Winkels nach oben verschoben wird und der Winkel sich erweitert.

Ein Verstreichen der Sulci und des Subarachnoidalraumes durch Erweiterung der Ventrikel durch gesteigerten Druck wird beim Menschen beschrieben (MATSUMAE et al., 1996; FRITSCH und MEHDORN, 2007; REKATE, 2008) und konnte in der vorliegenden Studie auch beim Hund mit Hydrozephalus gezeigt werden. Da sich der erhöhte Druck nicht gleichmäßig über die Großhirn-Hemisphären verteilt, sondern vor allem in dorsolateraler Richtung ausbreitet (SASAKI et al., 2008; NAGASHIMA et al., 1986), haben wir die Sulci und den Subarachnoidalraum in erster Linie auf Höhe der Adhesio interthalamica untersucht.

Periventrikuläre Ödeme konnten in der vorliegenden Studie bei allen Hunden mit Hydrozephalus gefunden werden, in der Ventrikulomegalie-Gruppe kamen sie nicht vor. Sie treten auch beim Menschen in der akuten und subakuten Phase des Hydrozephalus auf (EDELMAAN et al., 2006) und wurden bei Hunden mit experimentellem Hydrozephalus beschrieben (DEO-NARINE et al., 1994; MURATA et al., 1981; DRAKE et al., 1989).

Ein „flow-void Phänomen“ im Aqueductus mesencephali in T2-gewichteten Schnitten kann beim Menschen einen Hinweis auf einen kommunizierenden Hydrozephalus geben (KARTAL und ALGIN, 2013). Es entsteht durch pulsatile Verschiebungen durch die Herztätigkeit und weist auf einen schnellen oder turbulenten Liquorfluss im Aqueduct als Folge einer verminderten intrakraniellen Compliance hin. Der Signalverlust entsteht durch die sehr schnelle Bewegung der Protonen innerhalb der ausgewählten Voxels. Das „flow-void Phänomen“ wurde auch bei Hunden, analog zum Menschen, beschrieben (SCRIVIANI et al., 2008). Wir haben uns gegen die Auswertung dieses Kriteriums entschieden, da der Liquorfluss im Aqueduct von der Herzphase abhängig ist (BRADLEY, 2014) und ein Cardiac gating aufgrund der retrospektiven Natur der Studie nicht möglich war.

Zusätzlich zu den beim Menschen beschriebenen Kriterien in der Magnetresonanztomografie haben wir weitere Kriterien übernommen, die bei Hunden in Verbindung mit einem Hydrozephalus beschrieben wurden:

Eine Erweiterung der Recessus olfactorii wurde sowohl bei spontan auftretendem (KIM et al., 2009), als auch bei experimentell induziertem (MCALLISTER et al., 1991) Hydrozephalus beim Hund beschrieben und als Folge eines erhöhten intraventrikulären Druckes interpretiert (PLATT und GAROSI, 2012).

Ein Teil des Liquors wird beim Hund und auch bei anderen Säugetieren von den olfaktorischen Nervenwurzeln und dem nasalen lymphatischen System absorbiert (KOH et al., 2005). Die Erweiterung der Recessus olfactorii könnte auf die Kompression dieser Abflussfunktion durch den erhöhten intraventrikulären Druck zurückzuführen sein. In der vorliegenden Studie trat eine Erweiterung der Recessus olfactorii bei 12 von 22 Hunden mit Hydrozephalus auf (55%). In der Ventrikulomegalie-Gruppe kam sie nicht vor. Ob ein Zusammenhang mit der Kopfform besteht ist unklar. Brachyzephale Hunde besitzen im Gegensatz zu mesozephalen Rassen nach ventral hin orientierte Bulbus olfactorii. In unserer Studie waren 18 von 22 Hunden mit Hydrozephalus brachyzephal (82%). Aber auch zwei der mesozephalen Hunde zeigten eine Erweiterung im Bereich der Bulbus olfactorii, sodass hier kein Zusammenhang erkennbar war.

Ein Einreißen der Capsula interna hinter dem Nucleus caudatus wurde bei Hunden mit Hydrozephalus beschrieben (WÜNSCHMANN und OGLESBEE, 2001). Veränderungen in diesem Bereich treten ebenfalls bei experimentellem Hydrozephalus auf (MCALLISTER et al., 1991). Auch beim Hydrozephalus des Menschen werden Unterbrechungen der Ependymschicht und das Auftreten falscher Divertikel beschrieben (DEL BIGIO, 1993). In der vorliegenden Studie wurden Divertikel hinter dem Nucleus caudatus ausschließlich in der Hydrozephalus-Gruppe gefunden und traten bei 19 von 22 Hunden auf (86%).

Als weiteres Kriterium beim Hund wird eine Herniation des Kleinhirns durch das Foramen magnum beschrieben (YAMADA et al., 1996; BRAUND, 1994; WILLIAMS, 1980; MILLEN, 1956). In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer zerebellären Herniation und einem Hydrozephalus ermittelt werden. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Hunde mit einem Hydrozephalus internus häufig weitere Mißbildungen, wie eine Chiari-ähnliche Malformation (CLM) aufweisen. In der vorliegenden Studie wurden jedoch nur Hunde mit idiopathischem Hydrozephalus ohne weitere Erkrankungen eingeschlossen. Auffallend ist außerdem das gehäufte Auftreten der CLM beim Cavalier King Charles Spaniel (LU et al., 2003). In der vorliegenden Studie findet sich nur ein Hund dieser Rasse in der Hydrozephalus-Gruppe. Beim Menschen wird als mögliche Ursache eines Hydrozephalus bei Patienten mit Chiari-Malformation Typ 1 ein Verschluss der medialen Apertur (Foramen Magendie) angenommen (DECQ et al., 2001). Da diese

beim Hund nicht ausgebildet ist (COBEN, 1967), kann man diese Theorie auf den Hund nicht übertragen.

Die Identifikation einer klinisch relevanten Erweiterung der Ventrikel ist extrem wichtig als Indikation einer Shunt-Implantation. Bei vielen Patienten mit Ventrikulomegalie werden entzündliche Grunderkrankungen übersehen und die neurologischen Symptome den erweiterten Ventrikeln zugeschrieben. Es konnten charakteristische morphologische Anzeichen in der MRT für einen Überdruck im Ventrikelsystem dargestellt werden, die bei der Identifizierung eines klinisch relevanten Hydrozephalus helfen können.

Dass bei klinisch asymptomatischen Patienten mit Ventrikulomegalie keine Anzeichen eines akuten Überdruckes feststellbar sind, heißt nicht, dass es zu keiner Zeit zu einer Erhöhung des intraventrikulären Druckes kommt. Die Ansammlung von Liquor cerebrospinalis und Erweiterung der Ventrikel kann sehr langsam voranschreiten, sodass das Gehirn Zeit hat sich an den Druck zu adaptieren. Beim chronischen Hydrozephalus des Menschen (idiopathischer Normaldruck-Hydrozephalus, iNPH) kummulieren die Schäden, die durch den intermittierenden Druckanstieg entstehen, über Jahre und führen erst im späten Erwachsenenalter zu klinischen Symptomen (MORI et al., 2012). ISEKI et al. (2009) haben in einer epidemiologischen Studie bei älteren Erwachsenen bei 1% Anzeichen eines iNPH gefunden, ohne dass diese Patienten klinische Symptome zeigten. Sie haben dies als „asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM)“ bezeichnet. Innerhalb von 4 bis 8 Jahren haben 25% dieser Patienten klinische Symptome entwickelt, so dass man bei AVIM von einem subklinischen Stadium des iNPH ausgeht. Ob die Ventrikulomegalie des Hundes dieser chronischen Form ähnlich ist, und nur bei vielen Patienten durch die geringere Lebenserwartung keine klinische Relevanz erlangt, ist unklar. Möglicherweise kommt es durch Kompensationsmechanismen zur Ausbildung eines Gleichgewichtes.

Eine Unterscheidung zwischen Ventrikulomegalie und klinisch relevantem Hydrozephalus in der MRT ist durch die Kombination der oben aufgeführten Kriterien möglich. Ein V/B Index über 0,6 in Verbindung mit einer Deformation der Adhesio interthalamica, einer Anhebung des Corpus callosum, einem Verstreichen der Sulci bzw. des Subarachnoidalraumes, periventrikulären Ödemen, einer Erweiterung der Recessus olfactorii und/oder dem Einreißen der Capsula interna hinter dem Nucleus

caudatus führen zur Diagnose des Hydrocephalus internus beim Hund.

4.3 Ist eine Ventrikulomegalie als physiologischer Zustand einzuordnen?

Wir konnten zeigen, dass Ventrikulomegalie bei brachycephalen Hunden mit einem Verlust an weißer Substanz einhergeht. Das Verhältnis von weißer Substanz zu grauer Substanz ist bei allen Säugetieren in Abhängigkeit vom Körpergewicht gleich (ZHANG und SEJNOWSKI, 2000). Da brachycephale Hunde mit Ventrikulomegalie weniger weiße Substanz aufweisen, als Hunde mit demselben Körpergewicht ohne Erweiterung der Ventrikel, ist die Ventrikulomegalie als ein pathologischer Prozess anzusehen.

Die Ursache für den Verlust von weißer Substanz ist unklar. Beim Hydrozephalus tritt ein solcher Verlust in Folge der Schädigung durch den erhöhten intraventrikulären Druck auf. Eine geringgradige oder intermittierende Druckerhöhung könnte eine Ursache für den Verlust an weißer Substanz bei Hunden mit Ventrikulomegalie sein.

Eine intermittierende Druckerhöhung im Ventrikelsystem wird auch als mögliche Ursache für den chronischen Hydrozephalus des Erwachsenen (iNPH) vermutet (SHERMAN, 2005; VERREES und SELMAN, 2004). Es wird angenommen, dass es durch den intermittierenden Druckanstieg im Ventrikelsystem zu Ischämien in der ventrikelnahen weißen Substanz kommt und schließlich zur Atrophie, die über die Jahre hinweg kumuliert und im späten Erwachsenenalter zu Symptomen führt (DELBIGIO, 1993; AKAI et al., 1987). Typische Symptome bei iNPH sind Demenz, Inkontinenz und Gangstörungen (Hakim-Trias) (VERREES und SELMAN, 2004; MORI et al., 2012). Im Gegensatz dazu beschreiben Besitzer von Hunden mit Ventrikulomegalie oft keine klinischen Symptome. Zu beachten ist aber, dass beim Hund die zerebrale Kontrolle der Lokomotion nur eine kleine Rolle spielt und Hunde mit Vorderhirnsymptomatik häufig nur minimale Gangstörungen zeigen (DELAHUNTA und GLASS, 2009). Desweiteren kann die Blasenfunktion beim Hund durch pontine Miktionszentren ohne zerebralen Einfluss gesteuert werden (DELAHUNTA und GLASS, 2009). Demenz ist bei Hunden schwer nachweisbar. Beim Menschen auffallende Symptome wie Sprachstörungen, schlechtes Erinnerungsvermögen, oder die mangelnde Fähigkeit Personen wieder zu erkennen (KIEFER und UNTERBERG, 2012) sind beim Hund nicht zu überprüfen. Somit bleibt

unklar, ob die Ventrikulomegalie des Hundes dem chronischen Hydrozephalus des erwachsenen Menschen ähnlich ist. Da sie mit einem Verlust an weißer Substanz des Gehirns einhergeht, kann sie jedoch nicht als physiologischer Zustand gewertet werden.

4.4 Ausblick

Um klar darzustellen, dass eine asymptomatische Ventrikulomegalie als pathologischer Zustand zu werten ist, sind weiterführende Untersuchungen notwendig. Die Messung der Perfusion und Darstellung einer Minderperfusion um die Ventrikel in der funktionellen MRT kann dies gegebenenfalls ermöglichen.

Eine Ähnlichkeit zum Krankheitsbild des iNPH könnte durch Verhaltens-Tests aufgezeigt werden. Bei Menschen mit iNPH können psychomotorische Verlangsamung, Aufmerksamkeitsdefizite und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses durch verschiedene Tests nachgewiesen werden, wie z.B. dem Grooved-Pegboard-Test, Stroop-Test, Digital-Span-Test, oder dem Trail-Making-Test (KIEFER und UNTERBERG, 2012). Da diese Verfahren auf Fingerfertigkeit und/oder der Fähigkeit zu sprechen basieren, sind sie nicht auf den Hund übertragbar. Die Erarbeitung entsprechender Test-Systeme für Hunde könnte Aufschluss darüber geben, ob die Ventrikulomegalie dieser Hunde tatsächlich asymptomatisch ist. Die Frage nach Verhaltensänderungen bei Hunden mit Ventrikulomegalie ist einerseits interessant in Bezug auf die Indikation einer Shuntimplantation. Andererseits kann sie Relevanz für die Zucht brachyzephaler Rassen erhalten.

5. Zusammenfassung

Erweiterte Ventrikel kommen häufig bei brachycephalen Hunden vor, ohne dass die Tiere klinische Symptome zeigen. In diesem Fall wurde bisher die in der MRT gefundene Ventrikulomegalie als Normalbefund gewertet. Definierte Kriterien zur Abgrenzung einer Ventrikulomegalie von einem klinisch relevanten Hydrocephalus internus in der MRT fehlen bisher beim Hund.

In einer retrospektiven Studie wurden MRT-Befunde von asymptomatischen Hunden mit erweiterten Ventrikeln mit solchen mit klinisch relevantem Hydrocephalus internus verglichen, um Anzeichen einer intraventrikulären Druckerhöhung zu bestimmen.

In einer zweiten Studie wurde das relative Volumen an grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor von mesozephalen Hunden und brachycephalen Hunden mit erweiterten Ventrikeln verglichen, um festzustellen, ob das physiologische Verhältnis von weißer und grauer Substanz, welches bei allen Säugetieren gleich ist, auch bei brachycephalen Hunden mit Ventrikulomegalie gilt.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass brachycephale Hunde mit Ventrikulomegalie weniger weiße Substanz aufweisen, so dass die Ventrikulomegalie nicht als physiologischer Zustand angesehen werden kann.

Hoch verdächtig für einen klinisch relevanten Hydrozephalus aufgrund von erhöhtem intraventrikulärem Druck ist eine Kombination der folgenden Kriterien: ein V/B Index größer als 0.6, eine Anhebung des Corpus callosum, eine Deformation der Adhesio interthalamica, periventrikuläre Ödeme, Erweiterung der Recessi olfactorii, Verstreichen der kortikalen Sulki und/oder des Subarachnoidalraumes und/oder Läsionen in der Capsula interna hinter dem Nucleus caudatus.

6. Summary

Enlarged ventricles often occur in brachycephalic dogs without associated clinical symptoms. So far the ventriculomegaly found on MRI in these cases was considered a normal variation. There are no defined criteria for distinguishing a ventriculomegaly from a clinically relevant hydrocephalus internus.

In a retrospective study MRT findings of asymptomatic dogs with enlarged ventricles were compared to those of dogs with clinically relevant hydrocephalus internus in order to determine signs of a high intraventricular pressure.

In a second study the relative volume of grey matter, white matter and CSF was determined in mesaticephalic dogs and brachycephalic dogs with ventriculomegaly in order to find out whether the physiological relationship between white and grey matter, which is the same in all eutherian mammals, also exists in brachycephalic dogs with ventriculomegaly.

Our data shows that brachycephalic dogs with ventriculomegaly have reduced cerebral white matter, so that the ventriculomegaly cannot be interpreted as a physiological condition.

Highly suspicious for clinically relevant dilation of the lateral ventricles due to increased intraventricular pressure is a V/B index greater than 0.6 together with an elevated corpus callosum and the presence of deformed intermediate mass, periventricular edema, dilation of the olfactory recess, thinning of the sulci and/or the subarachnoid space and/or disruption of the internal capsule adjacent to the caudate nucleus.

7. Literaturverzeichnis

Adamiak Z, Jaskolska M, Pomianowski A. Low-field magnetic resonance imaging of canine hydrocephalus. *Pak Vet J.* 2012 Jan-Mar; 32(1):128-30.

Akai U, Uchigasaki S, Tanaka U, Komatsu A. Normal pressure hydrocephalus: neuropathological study. *Acta Pathol Jpn.* 1987 Jan;37(1):97-110.

Bagley RS, Gavin PR, Holmes SP. Veterinary Clinical Magnetic Resonance Imaging: Diagnosis of Intracranial Disease. In: Gavin PR, Bagley RS, editors. *Practical Small Animal MRI.* Ames: Wiley-Blackwell; 2009. p. 23-123.

Baumgärtner WK, Krakowka S, Koestner A, Evermann J. Ultrastructural evaluation of acute encephalitis and hydrocephalus in dogs caused by canine parainfluenza virus. *Vet Pathol.* 1982 May;19(3):305-14.

Biel M, Kramer M, Forterre F, Jurina K, Lautersack O, Failing K, Schmidt MJ. Outcome of ventriculoperitoneal shunt implantation for treatment of congenital internal hydrocephalus in dogs and cats: 36 cases (2001-2009). *J Am Vet Med Assoc.* 2013 April;242(7):948-58.

Bradley WG Jr. CSF flow in the brain in the context of normal pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Oct 29.

Braund KG. Clinical Syndromes in Veterinary Neurology. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1994. p. 113-4.

Brown JA, Rachlin J, Rubin JM, Wollmann RI. Ultrasound evaluation of experimental hydrocephalus in dogs. *Surg Neurol.* 1984;22:273-6.

Carrera I, Dennis R, Mellor DJ, Pederis J, Sullivan M. Use of magnetic resonance imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Am J Vet Res.* 2009 Mar;70(3):340-5.

Coates JR, Axlund TW, Dewey CW, Smith J. Hydrocephalus in dogs and cats. *Comp Cont Educ Pract Vet.* 2006 Feb;28(2):136-50.

Coben LA. Absence of a foramen of Magendie in the dog, cat, rabbit and goat. *Arch Neurol.* 1967 May;16(5):524-8.

Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1914;8:406-81.

De Haan CE, Kraft SL, Gavin PR, Wendling LR, Griebenow ML. Normal variation in size of the lateral ventricles of the Labrador Retriever dog as assessed by magnetic resonance imaging. *Vet Radiol Ultrasound.* 1994 Mar;35(2):83-6.

De Lahunta A, Glass EN. *Veterinary Neuroanatomy and clinical Neurology.* 3rd ed. St. Louis: Saunders; 2009. p.37-76.

Del Bigio MR. Neuropathology and structural changes in Hydrocephalus. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(1):16-22.

Del Bigio MR. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol.* 1993;85(6):573-85.

Deo-Narine V, Gomez DG, Vullo T, Manzo RP, Zimmermann RD, Deck MD, Cahill PT. Direct in vivo observation of transventricular absorption in the hydrocephalic dog using magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 1994 Mar;29(3):287-93.

Decq P, Le Gurinel C, Brugieres P, Djindjian M, Nguyen JP. Chiari I malformation: a rare cause of noncommunicating hydrocephalus treated by third ventriculostomy. *J Neurosurg.* 2001 Nov;95(5):783-90.

De Stefani A, de Risio L, Platt SR, Matiassek L, Lujan-Feliu-Pascual A, Garosi LS. Surgical technique, postoperative complications and outcome in 14 dogs treated for hydrocephalus by ventriculoperitoneal shunting. *Vet Surg.* 2011 Feb;40(2):183-91.

Dewey CW. External Hydrocephalus in a dog with suspected bacterial Meningoencephalitis. J Am Anim Hosp Assoc. 2002 Nov-Dez;38(6):563-7.

Dexler H. Über konstitutionelle Hydrocephalie beim Hund. Prag Arch. 1923:103-267.

Di Rocco C. Surgical outcome of neonatal Hydrocephalus. In: Matsumoto S, Tamaki N, editors. Hydrocephalus. Pathogenesis and treatment. Tokyo, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1991. p. 546-51.

Drake JM, Potts DG, Lemaire C. Magnetic resonance imaging of silastic-induced canine hydrocephalus. Surg Neurol. 1989 Jan; 31(1):28-40.

Driver CJ, Chandler K, Walmsley G, Shihab N, Volk HA. The association between Chiari-like malformation, ventriculomegaly and seizures in cavalier King Charles spaniels. Vet J. 2013 Feb; 195(2):235-7.

Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Crues JV. Hydrocephalus. In: Clinical Magnetic Resonance Imaging. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 1646-55.

El Gammal T, Allen MB Jr, Brooks BS, Mark EK. MR evaluation of hydrocephalus. AJR Am J Roentgenol. 1987 Oct;149(4):807–13.

Esteve-Ratsch B, Kneissl S, Gabler C. Comparative evaluation of the ventricles in the Yorkshire terrier and the German Shepherd dog using low-field MRI. Vet Radiol Ultrasound. 2001 Sep-Oct;42(5):410–3.

Evans HE. The skeleton. Miller's anatomy of the dog. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 1993. p. 122-218.

Fletscher TF. Spinal cord and meninges. In: Evans HE, editor. Miller's anatomy of the dog. 3th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 1993. p. 800.

Foltz E, Blanks J, Morton ME. Experimental transcerebral fistula. Perineural olfactory CSF flow in the normal, hydrocephalic, and postoperative hydrocephalic dog shown by radionuclide ventriculography. *J Neurosurg.* 1984 Aug;61(2):355-64.

Foltz E, Aine C. Diagnosis of hydrocephalus by CSF pulse-wave analysis: a clinical study. *Surg Neurol.* 1981 Apr;15(4):283-93.

Frahm HD, Stephan H, Stephan M. Comparison of brain structure volumes in Insectivora and Primates. *J Neurocytol.* 1982;23(4):375-89.

Frauchiger E, Frankhauser R. Vergleichende Neuropathologie des Menschen und der Tiere. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag; 1957. p. 44-7.

Fritsch MJ, Mehdorn HM. Hydrozephalus. In: Fehlbildungen und frühkindliche Schädigung des ZNS. In: Jansen O, Stephani U, editors. Stuttgart: Thieme; 2007. p. 87-93.

Gilmore HE. Medical Treatment of Hydrocephalus. In: Concepts in neurosurgery: Hydrocephalus. Scott M, editor. 3rd ed. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Williams and Wilkins; 1990. p. 37-46.

González-Soriano J, Marin Garcia P, Contreras-Rodriguez J, Martinez-Sainz P, Rodriguez-Veiga E. Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. *Ann Anat.* 2001 May;183(3):283-91.

Greene CS Jr, Lorenzo AV, Hornig G, Welch K. The lowering of cerebral spinal fluid and brain interstitial pressure of preterm and term rabbits by furosemide. *Z Kinderchir.* 1985 Dec;40 Suppl 1:5-8.

Greitz D, Wirestam R, Franck A. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. The Monroe-Kellie doctrine revisited. *Neuroradiology.* 1992;34(5):370-80.

Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev.* 2004 Jul;27(3): 145-65.

Greitz D. Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 2007 May;23(5):487-9.

Haberl H, Michael T, Thomale UW. Pädiatrie up2date. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 25-44.

Hack M, Cohen AR. Acetazolamide plus furosemide for periventricular dilatation: lessons for drug therapy in children. Lancet. 1998 Aug;352(9126):418-9.

Harrington ML, Bagley RS, Moore MP. Hydrocephalus. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1996 Jul;26(4):843-56.

Hecht S. Chapter nineteen: Brain. In: Schwarz T, Saunders J, editors. Veterinary Computed Tomography. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011. p. 185-96.

Henninger W, Hittmair K. CT and Ultrasonographic diagnosis of canine hydrocephalus. Vet Q. 1994 Apr;16 Suppl 1:59S.

Hofmann E, Becker T, Jackel M, Metzner D, Schneider M, Meixensberger J, Reichmann H. The corpus callosum in communicating and noncommunicating hydrocephalus. Neuroradiology. 1995 Apr; 37(3):212-8.

Hudson JA, Simpson ST, Buxton DF, Cartee RE, Steiss JE. Ultrasonographic diagnosis of canine hydrocephalus. Vet Radiol Ultrasound. 1990 Mar;31(2):50-8.

Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, Wada M, Koyama S, Kikuchi K, Arawaka S, Kurita K, Daimon M, Mori E, Kato T. Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure on MRT (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. J Neurol Sci. 2009 Feb;277(1-2):54-7.

Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, Ohkawa S, Uemura T, Yoshikawa T, Mori E. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol.* 2008 Nov; 18(11):2678-83.

Jaggy A. Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie. 2. Aufl. Hannover: Schlütersche; 2007. p. 403-5.

Javaheri S, Corbett WS, Simbartl LA, Mehta S, Khosla A. Different effects of omeprazole and Sch 28080 on canine cerebrospinal fluid production. *Brain Res.* 1997 Apr;754(1-2):321-4.

James AE Jr, Flor WJ, Bush M, Merz T, Rish BL. An experimental model for chronic communicating hydrocephalus. *J Neurosurg.* 1974 Jul; 41(1):32-7.

James HE, Shut L. Pitfalls in the diagnosis of arrested hydrocephalus. *Acta Neurochir.* 1978;43(1-2):13-7.

Kamalo P. Exit ventriculoperitoneal shunt; enter endoscopic third ventriculostomy (ETV): contemporary views on hydrocephalus and their implications on management. *Malawi Med J.* 2013 Sep;25(3):78-82.

Kartal MG, Algin O. Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: an update. *Insights Imaging.* 2014 Aug; 5(4):531-41.

Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Dtsch Arztl Int.* 2012 Jan;109(1-2):15-25.

Kii S, Uzuka Y, Taura Y, Nakaichi M, Takeuchi A, Inokuma H, Onishi T. Magnetic resonance imaging of the lateral ventricles in beagle-type dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 1997 Nov-Dec;38(6):430-3.

Kim J-H, Jeon H-W, Woo E-J, Park H-M. Dilation of the olfactory bulb cavity concurrent with hydrocephalus in four small breed dogs. *J Vet Sci.* 2009 Jun; 10(2):173-5.

Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? Cerebrospinal Fluid Res. 2005 Sep;2:6.

Lamb CR, Croson PJ, Capello R, Cherubini GB. Magnetic resonance imaging findings in 25 dogs with inflammatory cerebrospinal fluid. Vet Radiol Ultrasound. 2005 Jan-Feb; 46(1):17-22.

Laterra J, Goldstein GW. Ventricular Organization of Cerebrospinal Fluid: Blood-Brain Barrier, Brain Edema, and Hydrocephalus. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel T, editors. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: Chapman & Hall; 2002. p. 1288-301.

Laubner S, Schmidt JM. Diagnostik und Behandlung des kongenitalen idiopathischen Hydrocephalus internus beim Hund. Prakt Tierarzt. 2014 Jan;1:40-4.

Leigh EJ, Mackillop E, Robertson ID, Hudson LC. Clinical Anatomy of the canine brain using magnetic resonance imaging. Vet Radiol Ultrasound. 2008 Mar-Apr;49(2):113-21.

Lindvall-Axelsson M, Nilsson C, Owman C, Winbladh B. Inhibition of cerebrospinal fluid formation by omeprazole. Exp Neurol. 1992 Mar;115(3): 394-9.

Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU, Targett MP. Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-like malformations. Vet Rec. 2003 Aug;153(9):260-3.

Lüps P. Biometrische Untersuchungen an der Schädelbasis des Haushundes. Zool Anz Jena. 1973 Sep; 192(5/6):383-413.

Matsumae M, Kikinis R, Morocz I, Lorenzo AV, Albert MS, Black PMcL, Jolesz FA. Intracranial compartment volumes in patients with enlarged ventricles assessed by magnetic resonance-based image processing. J Neurosurg. 1996 Jun;84(6):972-81.

McAllister JP 2nd, Cohen MI, O'Mara KA, Johnson MH. Progression of experimental infantile hydrocephalus and effects of ventriculoperitoneal shunts: an analysis correlating magnetic resonance imaging with gross morphology. *Neurosurgery*. 1991 Sep;29(3):329-40.

McAllister JP II, Chovan P, Steiner CP, Johnson MJ, Ayzman I, Wood AS, Tkach JA, Hahn JF, Luciano MG. Differential ventricular expansion in hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg*. 1998 Dez;8 Suppl 1:39-42.

Milhorat TH, Hammock MK. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. *Science*. 1971 Jul;173:330-2.

Milhorat TH. Pathology of hydrocephalus. In: *Hydrocephalus and the Cerebrospinal Fluid*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1971.

Millen JW. Experimental hydrocephalus. *Proc R Soc Med*. 1956 Dez; 49(12):980-2.

Miller TB, Wilkinson HA, Rosenfeld SA, Furuta T. Intracranial hypertension and cerebrospinal fluid production in dogs: effects of furosemide. *Exp Neurol*. 1986 Oct;94(1):66-80.

Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir* 2012;52(11):775-809.

Mori K, Shimada J, Kurisaka M, Sato K, Watanabe K. Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. *Brain Dev*. 1995 Sep-Oct;17(5):338-48.

Murata T, Handa H, Mori K, Nakando Y. The significance of periventricular lucency on computed tomography: experimental study with canine hydrocephalus. *Neuroradiology*. 1981 Jan; 20(5):221-7.

Nagashima T, Tamaki N, Matsumoto S, Horwitz B, Seguchi Y. Biomechanics of hydrocephalus: a new theoretical model. *Neurosurgery*. 1987 Dec;21(6):898-904.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E, Frewein J, Wille KH. Band 4: Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen. 4. Unveränderte Auflage: Berlin, Hamburg: Paul Parey Verlag; 2004.

Oboussier H. Behavior of cerebral sulcus formation in crossbreeding of extreme breed types of dogs. *Z Mensch Vererb Konstitutionsl.* 1955;33(1):1-9.

Oi S, Inagaki T, Shinoda M, Takahashi S, Ono S, Date I, Nomura S, Miwa T, Araki T, Ito S, Uchikado H, Takemoto O, Shirane R, Nishimoto H, Tashiro Y, Matsumura A. Guideline for management and treatment of fetal and congenital hydrocephalus: Center Of Excellence-Fetal and Congenital Hydrocephalus Top 10 Japan Guideline 2011. *Childs Nerv Syst.* 2011 Oct;27(10):1563-70.

Oliver JE, Lorenz MD, Kornegay JN. Handbook of veterinary neurology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 303-12.

Peña A, Bolton MD, Whitehouse H, Pickard JD. Effects of brain ventricular shape on periventricular biomechanics: a finite-element analysis. *Neurosurgery.* 1999 Jul;45(1):107-16.

Platt SR, McConnell JF, Matiassek L. Imaging Diagnosis – Ventriculoperitoneal shunt associated infection in a dog. *Vet Radiol Ultrasound.* 2012 Jan-Feb;53(1):80-3.

Platt S, Garosi L. Small Animal Neurological Emergencies. London: Manson Publishing Ltd / The Veterinary Press; 2012. p. 116-7.

Poca MA, Sahuquillo J. Short-term medical management of hydrocephalus. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Aug;6(9):1525-38.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Neuroscience. 2nd ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.

Ransohoff J, Shulman K, Fishman RA. Hydrocephalus: A review of etiology and treatment. *J Pediatr.* 1960 Mar;56:399-411.

Redzic ZB, Segal MB. The structure of the choroid plexus and the physiology of the choroid plexus epithelium. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56: 1695-1716.

Rekate HL. Recent advances in the understanding and treatment of hydrocephalus. *Semin Ped Neurol.* 1997; 4:167-78.

Rekate HL, Nadkarni TD, Wallace D. The importance of the cortical subarachnoid space in understanding hydrocephalus. *J Neurosurg Pediatr.* 2008 Jul;2(1):1-11.

Rekate HL. A contemporary definition and classification of hydrocephalus. *Semin Pediatr Neurol.* 2009 Mar; 16(1):9-15.

Rekate HL. A consensus on the classification of hydrocephalus: its utility in the assessment of abnormalities of cerebrospinal fluid dynamics. *Childs Nerv Syst.* 2011 Oct;27:1535-41.

Rivers WJ, Walter PA. Hydrocephalus in the dog: Utility of Ultrasonography as an Alternate Diagnostic Imaging Technique. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1992 Jul-Aug;28:333-43.

Roberts T, McGreevy P, Valenzuela M. Human induced rotation and reorganization of the brain of domestic dogs. *PLoS One.* 2010 Jul; 5(7):e11946.

Russell DS. Observations on the pathology of hydrocephalus. *Br J Surg.* 1949 Jul; 37(145):126-38.

Ryan CT, Glass EN, Seiler G, Zwingenberger AL, Mai W. Magnetic resonance imaging findings associated with lateral cerebral ventriculomegaly in English bulldogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014 May-Jun;55(3):292-9.

Sahar A, Hochwald GM, Kay WJ, Ransohoff J. Spontaneous canine hydrocephalus: cerebrospinal fluid dynamics. *J Neurolog Neurosurg Psychiatr.* 1971 Jun; 34(3):308-15.

Saito M, Olby NJ, Spaulding KA, Munana K, Sharp NJH. Relationship among artery resistance index, degree of ventriculomegaly, and clinical signs in hydrocephalic dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2003 Nov-Dec;44(6):687-94.

Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011 Dec; 128(6):309-16.

Salomon FV, Geyer H, Gille U. Anatomie für die Tiermedizin. Stuttgart: Enke Verlag; 2005. p. 523-8.

Sasaki M, Honda S, Yuasa T, Iwamura A, Shibata E, Ohba H. Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology*. 2008 Feb;50(2):117-22.

Sato O, Asai T, Amano Y, Hara M, Tsugane R, Yagi M. Extraventricular origin of the cerebrospinal fluid: formation rate quantitatively measured in the spinal subarachnoid space of dogs. *J Neurosurg*. 1972 Mar;36(3):276-82.

Sato O, Bering EA Jr. Extraventricular formation of cerebrospinal fluid. *Brain Nerv*. 1967;19:31-3.

Schmidt MJ, Amort K, Kramer M. Postnatal development of the cerebral gyration in the canine brain. *Vet Radiol Ultrasound*. 2012 Nov-Dec;53(6):643-9.

Schmidt MJ, Neumann AC, Amort KH, Failing K, Kramer M. Cephalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniels. *Vet Radiol Ultrasound*. 2011 Jul-Aug;52(4):436-40.

Schröder H, Meyer-Lindenberg A, Nolte I. Comparative examination of the lateral cerebral ventricles of different dog breeds using quantitative computed tomography. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 2006 Nov-Dec;119(11-12):506-11.

Scrivani PV, Freer SR, Dewey CW, Cerda-Gonzalez S. Cerebrospinal fluid signal-void sign in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2009 May-Jun;50(3):269-75.

Segev Y, Metser U, Beni-Adani L, Elrau C, Raider-Groswasser II, Constantini S. Morphometric study of the midsagittal MR imaging plane in cases of hydrocephalus and atrophy and in normal brains. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Oct; 22(9):1674-9.

Seiferle E. Zur Topographie des Gehirns bei lang- und kurzköpfigen Hunderassen. *Acta Anat.* 1966;63:346-62.

Selby LA, Hayes HM Jr, Becker SV. Epizootiologic features of canine hydrocephalus. *Am J Vet Res.* 1979 Mar;40(3):411-13.

Sherman C. Hydrocephalus in Adults. In: Ellenbogen RG, Abdulrauf SI, Sekhar LN, editors. *Principles of Neurological Surgery.* Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2005. p. 136-43.

Shihab N, Davies E, Kenny PJ, Loderstedt S, Volk HA. Treatment of hydrocephalus with ventriculoperitoneal shunting in twelve dogs. *Vet Surg.* 2011 Jun;40(4):477-84.

Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. Normal Pressure Hydrocephalus: Diagnosis and Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008 Sep;8(5):371-76.

Smith ZA, Moftakhar P, Malkasian D, Xiong Z, Vinters HV, Lazareff JA. Choroid plexus hyperplasia: surgical treatment and immunohistochemical results. Case report. *J Neurosurg.* 2007 Sep;107(3 Suppl):255-62.

Spaulding KA, Sharp NJH. Ultrasonographic imaging of the lateral cerebral ventricles in the dog. *Vet Radiol.* 1990 Mar;31(2):59-64.

Stoffel MH. Funktionelle Neuroanatomie für die Tiermedizin. Stuttgart: Enke Verlag; 2011. p. 106-11.

Su MY, Head E, Brooks WM, Wang Z, Muggenburg BA, Adam GE, Sutherland R, Cotman CW, Nalcioğlu O. Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiol Aging.* 1998 Sep-Oct;19(5):479-85.

Summers BA, Cummings JF, De Lahunta A. Malformations of the central nervous system. In: Veterinary neuropathology. St. Louis: Mosby; 1995. p. 68-94.

Thomas WB. Nonneoplastic disorders of the brain. Clin Tech Small Anim Pract. 1999 Aug;14(3):125-47.

Thomas WB. Hydrocephalus in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2010 Jan;40(1):143-59.

Verrees M, Selman WR. Management of normal pressure Hydrocephalus. Am Fam Physician. 2004 Sep;70(6):1071-8.

Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson E-M. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. J Neurosurg. 2014 Jan; 120(1):178-84.

Vite CH, Insko EK, Schotland HM, Panckeri K, Hendricks JC. Quantification of ventricular volume in English bulldogs. Vet Radiol Ultrasound. 1997 Nov-Dec;38(6):437-43.

Vullo T, Korenman E, Manzo RP, Gomez DG, Deck MDF, Cahill PT. Diagnosis of cerebral ventriculomegaly in normal adult beagles using quantitative MRI. Vet Radiol Ultrasound. 1997 Jul-Aug;38(4):277-81.

Wagshul ME, McAllister JP, Rashid S, Li J, Egnor MR, Walker ML, Yu M, Smith SD, Zhang G, Chen JJ, Benveniste H. Ventricular dilation and elevated aqueductal pulsations in a new experimental model of communicating hydrocephalus. Exp Neurol. 2009 Jul; 218(1):33-40.

Walmsley H. Clinical pathology. In: Platt S, Olby N, editors. BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology. 4th ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association; 2013. p. 50-1.

Wang PP, Avellino AM. Hydrocephalus in Children. In: Ellenbogen RG, Abdulrauf SI, Sekhar LN, editors. Principles of Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier, Saunders; 2005. p. 117-35.

Welch K, Friedmann V. The cerebrospinal fluid valves. Brain. 1960 Sep;83:454-69.

Williams B. Experimental communicating syringomyelia in dogs after cisternal kaolin injection. Part 2. Pressure Studies. J Neurol Sci. 1980 Oct;48(1):109-122.

Wolpert SM. Radiological investigation of pediatric hydrocephalus. In: Scott RM, editor. Hydrocephalus. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Williams & Wilkins; 1990. p. 23-36.

Woo DC, Choi CB, Nam JW, Ryu KN, Jahng GH, Lee SH, Lee DW, Kim SY, Kim HY, Ahn KJ, Choe BY. Quantitative analysis of hydrocephalic ventricular alterations in Yorkshire terriers using magnetic resonance imaging. Veterinarni Medicina 2010;55:125-32.

Wünschmann A, Oglesbee M. Periventricular changes associated with spontaneous canine hydrocephalus. Vet Pathol. 2001 Jan; 38(1):67-73.

Yamada H, Yakota A, Haratake J, Horie A. Morphological study of experimental syringomyelia with kaolin-induced hydrocephalus in a canine model. J Neurosurg. 1996 Jun; 84(6):999-1005.

Zhang K, Sejnowski TJ. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. Proc Natl Acad Sci USA. 2000 May;97(10):5621-6.

Zimmerman RD, Fleming CA, Lee BCP, Saint-Louis LA, Deck MDF. Periventricular hyperintensity as seen by magnetic resonance: prevalence and significance. AJR Am J Roentgenol. 1986 Mar;146(3):443-50

Danksagung

Ich danke allen Freunden und Kollegen, die mich während der Erstellung meiner Doktorarbeit unterstützt und ermutigt haben.

Mein erster Dank gilt PD Dr. Martin Schmidt, der mir ein so spannendes Dissertationsthema gestellt hat. Ich danke ihm ganz besonders für die Betreuung und Unterstützung, sowie für die zahlreichen Anregungen.

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer möchte ich für die freundliche Aufnahme in der chirurgischen Abteilung der Kleintierklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen danken, für seine ermutigenden Worte und besonders dafür, dass er als Chef immer hinter mir stand.

Dem gesamten Team der Neurologie möchte ich für die aufregende Zeit, die Hilfe in allen Lebenslagen und für ihren Humor danken, der mein Leben jeden Tag ein bisschen schöner gemacht hat. Besonderer Dank gilt Dr. Malgorzata Kolecka, die mir immer „den Rücken freigehalten“ und mich unterstützt hat.

Dr. Sylke Gralla danke ich für ihre Hilfe bei der Korrektur und dem Layout, ohne die diese Arbeit wohl nie ein Ende gefunden hätte, ihre unermüdliche Unterstützung, die Motivation und das immer da sein, egal zu welcher Zeit.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Bildgebende Verfahren, insbesondere Ella Wenz, danke ich für ihre Geduld, ihre Hilfe bei der Suche nach Datensätzen und die zahlreichen Tipps.

Dr. Klaus Failing, Marion Sparenberg und Andreas Schaubmar danke ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung und insbesondere für ihre unendliche Geduld bei der Beseitigung von Unklarheiten.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen dafür, dass sie mir alles ermöglicht haben. Meinem Bruder Bastian gilt ein besonderer Dank für das unermüdliche Korrekturlesen und die Hilfe bei der Orientierung im Dschungel der englischen Sprache. Ohne ihn wäre eine internationale Veröffentlichung nicht möglich gewesen. Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Freund Paul, der mich immer motiviert und unterstützt und in schwierigen Phasen die Welt wieder in Ordnung gebracht hat.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre: „Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Steffi Laubner



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6417-4



9 783835 964174